

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局



特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07C 229/06, 237/08, 271/16, 279/04, 307/02, C07D 207/08, 211/08, 241/04, 265/30, C07F 9/40	A1	(11) 国際公開番号 WO 94/19314 (43) 国際公開日 1994年9月1日(01.09.94)
(21) 国際出願番号 PCT/JP94/00237		
(22) 国際出願日 1994年2月17日(17. 02. 94)		
(30) 優先権データ 特願平5/54939 1993年2月19日(19. 02. 93) JP		
(71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 日本新薬株式会社(NIPPON SHINYAKU CO., LTD.)[JP/JP] 〒601 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地 Kyoto, (JP)		
(72) 発明者; および		
(75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 矢野純一(YANO, Junichi)[JP/JP] 〒630 奈良県奈良市佐保台二丁目840-86 Nara, (JP) 大木忠明(OHGI, Tadaaki)[JP/JP] 〒520 滋賀県大津市国分二丁目24-33 Shiga, (JP)		
(81) 指定国 AU, BR, CA, CN, FI, HU, JP, KR, NO, NZ, RU, UA, US, VN, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).		
添付公開書類	国際調査報告書	
(54) Title: GLYCEROL DERIVATIVE, DEVICE AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION		
(54) 発明の名称 グリセロール誘導体、デバイス及び医薬組成物		
(57) Abstract		
<p>The invention aims at providing a device comprising lipids that act like the so-called cationic liposome and are reduced in toxicity and the lipids as the constituent of the device. The invention compounds are exemplified by 3-O-(4-dimethylaminobutanoyl)-1,2-O-dioleylglycerol, 3-O-(2-dimethylaminoethyl)carbamoyl-1,2-O-dioleylglycerol, 3-O-(2-diethylaminoethyl)carbamoyl-1,2-O-dioleylglycerol, and 2-O-(2-diethylaminoethyl)-carbamoyl-1,3-O-dioleylglycerol. The device comprises these lipids and phospholipids. The device enables, when administered together with, for example, a double-stranded RNA, the RNA to migrate to the action site safely.</p>		

(57) 要約

本発明の目的は、いわゆるカチオニック・リポソームと同様の働きを有し、しかも毒性の少ない脂質からなるデバイス及びその構成成分である脂質等を提供することにある。

本発明化合物は、例えば、3-O-(4-ジメチルアミノブタノイル)-1,2-O-ジオレイルグリセロール、3-O-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル-1,2-O-ジオレイルグリセロール、3-O-(2-ジエチルアミノエチル)カルバモイル-1,2-O-ジオレイルグリセロール、及び2-O-(2-ジエチルアミノエチル)カルバモイル-1,3-O-ジオレオイルグリセロールを挙げることができる。本発明デバイスは、これら脂質とリン脂質からなる。

例えば、本発明デバイスと共に二本鎖RNAを投与すると、二本鎖RNAを作用部位へ安全に移行させることができる。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM アルメニア	CZ チェコ共和国	KP 朝鮮民主主義人民共和国	NZ ニュージーランド
AT オーストリア	DE ドイツ	KR 大韓民国	PL ポーランド
AU オーストラリア	DK デンマーク	KZ カザフスタン	PT ポルトガル
BB バルバドス	EE エストニア	LI リヒテンシュタイン	RO ルーマニア
BE ベルギー	ES スペイン	LK スリランカ	RU ロシア連邦
BF ブルキナ・ファソ	FI フィンランド	LT リトアニア	SD スーダン
BG ブルガリア	FR フランス	LU ルクセンブルグ	SE スウェーデン
BJ ハナン	GA ガボン	LV ラトヴィア	SI スロヴェニア
BR ブラジル	GB イギリス	MC モナコ	SK スロヴァキア共和国
BY ベラルーシ	GE グルジア	MD モルドバ	SN セネガル
CA カナダ	GN ギニア	MG マダガスカル	TD ナイード
CF 中央アフリカ共和国	GR ギリシャ	ML マリ	TG トーゴ
CG コンゴ	HU ハンガリー	MN モンゴル	TJ タジキスタン
CH スイス	IE アイルランド	MR モーリタニア	TT トリニダード・トバゴ
CL コート・ジボアール	IT イタリア	MW マラウイ	UA ウクライナ
CM カメルーン	JP 日本	NE ニジェール	US 米国
CN 中国	KE ケニア	NL オランダ	UZ ウズベキスタン共和国
CS チェコスロバキア	KG キルギスタン	NO ノルウェー	VN ベトナム

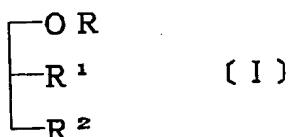
1

明細書

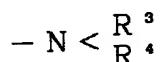
グリセロール誘導体、デバイス及び医薬組成物

技術分野

本発明は、次の一般式〔I〕で表される化合物に関するものである。

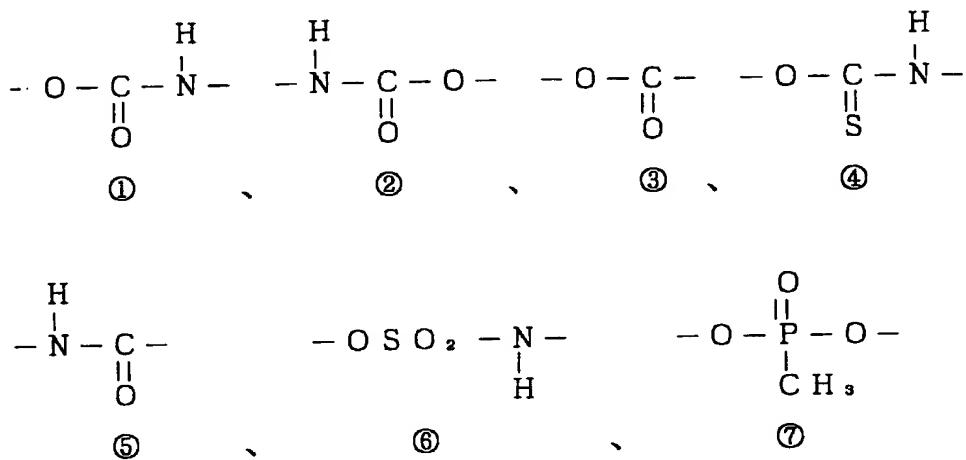


式中、 R^1 、 R^2 は、異なって、 O Y 、又は、 $-\text{A}-\text{(CH}_2\text{)}_n-\text{E}$ を表す。 n は0～4の整数を表す。 E は、ピロリジノ、ピペリジノ、置換若しくは無置換のピペラジノ、モルホリノ、又は置換若しくは無置換のグアニジノ、



(R^3 、 R^4 は、同一若しくは異なって、水素、炭素数1～4の低級アルキル、炭素数1～4のヒドロキシ低級アルキル、又はモノ若しくはジ低級アルキルアミノアルキル(炭素数2～8)を表す。)を表す。

A は、下記の①、②、③、④、⑤、⑥又は⑦を表す。



R、Yは、同一又は異なって、炭素数10～30の飽和若しくは不飽和の脂肪族炭化水素基、又は炭素数10～30の飽和若しくは不飽和の脂肪酸残基を表す。

本発明に係る化合物（以下「本発明化合物」という）は、いわゆるDDS（ドラッグ・デリバリー・システム）製剤としてのデバイス成分の原料として極めて有用である。デバイスとは、生理活性を有する物質を運ぶ機能を有する物質、例えば担体等をいう。

背景技術

ある種の正に荷電した脂質からなるデバイス（例えば、カチオニック・リポソーム）が細胞内への遺伝子移入に有益であることが知られている（例えば、特開平4-108391号公報、WO91/17424等）。また、二本鎖RNA等の核酸をカチオニック・リポソームのようなデバイスと共に投与するとインターフェロンインデューサー能が増加することも知られている（米国特許第5,049,386号）。遺伝子等の核酸は、負に荷電しているため、カチオニック・リポソームと複合

体を形成し、それが細胞膜と融合するとともに、遺伝子等の核酸も細胞内に進入すると推測されている。

上記カチオニック・リポソームとしては、N-[1-(2,3-ジオレイルオキシ)プロピル]-N,N,N-トリメチルアンモニウムクロリド N-[1-(2,3-dioleyloxy)propyl]-N,N,N-trimethylammonium chloride (以下「DOTMA」という) とジオレオイル ホスファチジルエタノールアミン dioleoyl phosphatidylethanolamine とが 1:1の割合で構成されているリポフェクチン (登録商標。ベ特斯ダ研究所社製 Bethesda Research Laboratories Life Technologies Inc.) がよく知られている。

しかしながら、リポフェクチンの構成成分であるDOTMAが4級アンモニウムを有しており溶血毒性が高いため、医薬品として採用するには適当とはいえない。

リポフェクチンのDOTMAをコレステロール誘導体で置換した物質を適用して効果を高める工夫がなされている (Third International Symposium on Catalytic RNAs and Targeted Gene Therapy for the Treatment of HIV Infection, December 6-11, 1992)。

発明の開示

本発明の目的は、カチオニック・リポソームと同様の働きを有し、しかも毒性の少ない脂質からなるデバイス及びその構成成分である脂質等を提供することにある。

本発明者らは、銳意研究を続けるうち、リポフェクチンの構成成分であるDOTMAの代わりに本発明化合物を用いることにより、

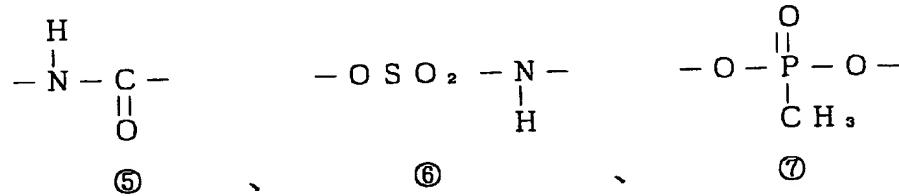
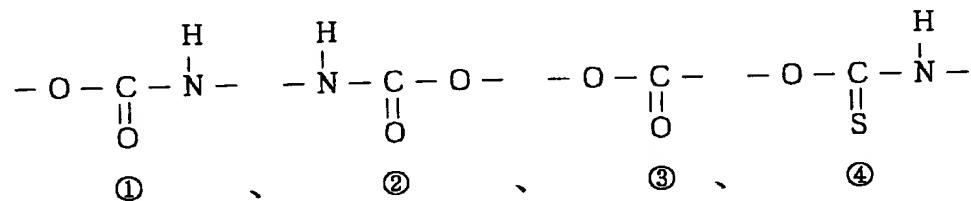
上記課題を解決することができることを見出し、本発明を完成した。

本発明の要旨の一つは、一般式 [I] で表される化合物の構造そのものにある。この本発明化合物は文献未記載の新規化合物である。

本発明化合物の構造上の特徴は、グリセロールを基本骨格とした場合、グリセロールの三つの水酸基のうちの一つが、

$-A-(CH_2)_n-E$ で表される基により置換されているところにある。ここに、A、n、Eは、前記と同じである。

本発明化合物の他の特徴は、上記 $-A-(CH_2)_n-E$ 中のAが下記の①、②、③、④、⑤、⑥又は⑦であるところにある。



本発明化合物の中には、置換基E中のアミンが4級アンモニウムになったものは含まれない。特開平4-108391号公報には、リポソーム、即ちデバイスの構成脂質の一つとして4級アンモニウムを有する脂質が良い旨が開示されているが、本発明の目的からすればこのような4級アンモニウムは適切ではない。

Eに係る置換ピペラジノとしては、4-メチルピペラジノ、4-エチ

ルピペラジノ、4-n-プロピルピペラジノ、4-イソプロピルピペラジノ、4-n-ブチルピペラジノ、4-イソブチルピペラジノ、4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジノ、4-(2-ヒドロキシプロピル)ピペラジノ、4-(3-ヒドロキシプロピル)ピペラジノ等を挙げることができる。

Eに係る置換アニジノとしては、メチルグアニジノ、エチルグアニジノ、n-プロピルグアニジノ、N,N-ジメチルグアニジノ、N,N-ジエチルグアニジノ、N,N-ジ-n-プロピルグアニジノ、N,N'-ジメチルグアニジノ、N,N'-ジエチルグアニジノ、N,N'-ジ-n-プロピルグアニジノ、N,N,N'-トリメチルグアニジノ、N,N,N'-トリエチルグアニジノ、N,N,N'-トリ-n-プロピルグアニジノ、N,N,N',N'-テトラエチルグアニジノ、N,N,N',N'-テトラ-m-プロピルグアニジノ等を挙げることができる。

R³、R⁴に係る低級アルキルとしては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等を挙げることができる。

R³、R⁴に係るヒドロキシ低級アルキルとしては、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル等を挙げることができる。

R³、R⁴に係るモノ又はジ低級アルキルアミノアルキルとしては、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、2-(メチルアミノ)エチル、2-ジメチルアミノエチル、3-(メチルアミノ)プロピル、3-ジメチルアミノプロピル、エチルアミノメチル、ジエチルア

ミノメチル、2-(エチルアミノ)エチル、2-ジエチルアミノエチル、3-(エチルアミノ)プロピル、3-ジエチルアミノプロピル、n-プロピルアミノメチル、ジ-n-プロピルアミノメチル、2-(n-プロピルアミノ)エチル、2-(ジ-n-プロピルアミノ)エチル、3-(n-プロピルアミノ)プロピル、3-(ジ-n-プロピルアミノ)プロピル等を挙げることができる。

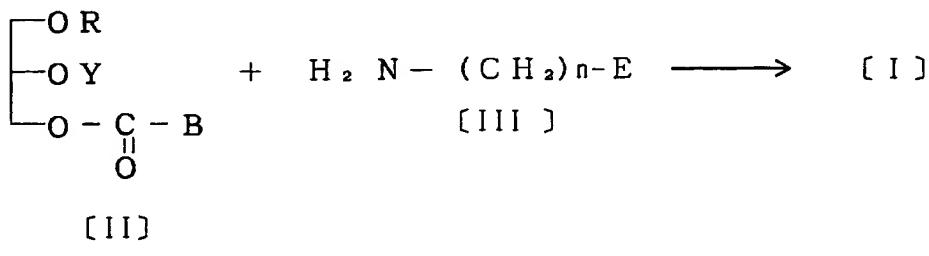
一般式〔I〕中、R、Yは、同一又は異なって、炭素数10～30の飽和若しくは不飽和の脂肪族炭化水素基、又は炭素数10～30の飽和若しくは不飽和の脂肪酸残基であるが、R及びYが同一で、かつ炭素数12～20程度の不飽和脂肪族炭化水素及び不飽和脂肪酸残基が好ましく、例えば、R及びYがオレイル基、オレオイル基等の場合更に好ましい。

Aとしては、カルバメート結合、エステル結合が好ましい。

本発明化合物は、極めて毒性が低い。

本発明に係る一般式〔I〕で表される化合物は、例えば、以下の方法により取得することができる。

(1) R¹ がOYで、Aが-O-C(=O)-NH-の場合



(式中、Bは、例えば、イミダゾリル、ハロゲン、フェノキシ等を挙げることができる。ハロゲンとしては、塩素、臭素、ヨウ素等を

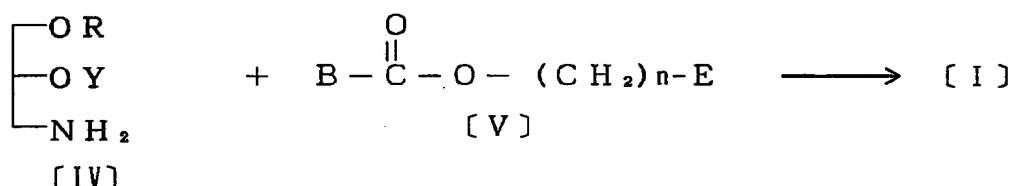
挙げることができる。R、Y、E、nは、前記と同じである。)

本発明化合物 [I] は、上式のように [II] と [III] とを反応させて合成することができる。

この [II] と [III] との反応は、[II] 1 当量に対し [III] を 1 ~ 3 当量用い、溶媒の存在下、0 ℃ ~ 150 ℃で 1 ~ 20 時間行うことができる。反応溶媒としては、ジメチルホルムアミド、ピリジン、トルエン、ベンゼン、エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、クロロホルムなどを挙げることができる。なお、反応を促進するためにトリエチルアミン等の塩基を加えてよい。また、

[III] を上記溶媒中、水素化ナトリウムやn-ブチルリチウム等で金属塩に変換した後に [II] と反応させてもよい。

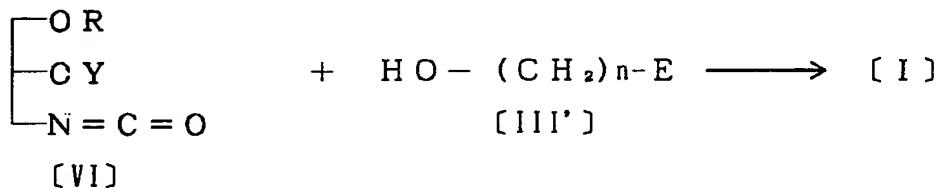
(2) R^+ が O_2 で、 A が $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$ の場合



(式中、B、R、Y、E、nは、前記と同じである。)

本発明化合物〔I〕は、上記(1)の反応条件に準じ、上式のように〔IV〕と〔V〕とを反応させて合成することができる。

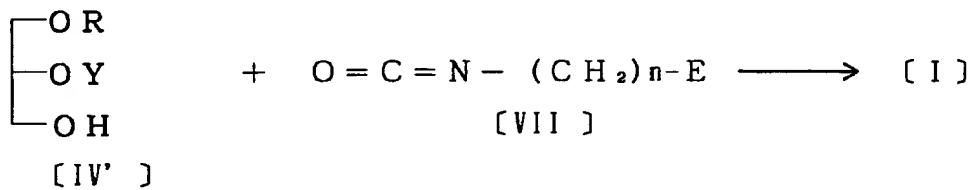
(3) R¹ がOYで、Aが-NH-C(=O)-O-の場合



(式中、R、Y、E、nは、前記と同じである。)

本発明化合物〔I〕は、上記(1)の反応条件に準じ、上式のように〔VI〕と〔III'〕とを反応させて合成することができる。

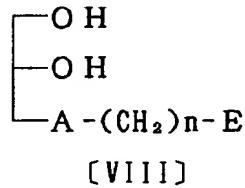
(4) R'がOYで、Aが-O-C(=O)-NH-の場合



(式中、R、Y、E、nは、前記と同じである。)

本発明化合物〔I〕は、上記(1)の反応条件に準じ、上式のように〔IV'〕と〔VII〕とを反応させて合成することができる。

(5) R'がOYで、R²が-A-(CH₂)_n-Eの場合



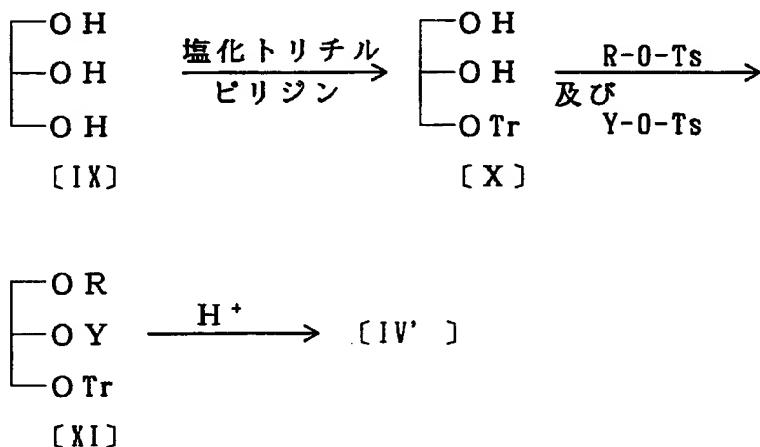
(式中、A、E、nは、前記と同じである。)

で表される化合物の水酸基を適当なアシリ化剤（例えば、脂肪酸の無水物、酸クロライド等）との反応により、R、Yで表される置換基に置換させることにより本発明化合物〔I〕を合成することができる。この合成法は、R、Yが脂肪酸残基である場合に好ましい。

<原料〔IV〕、〔IV'〕、〔V〕、〔VI〕、〔VII〕、〔VIII〕の合成>

(1) 原料〔IV'〕の合成

原料〔IV'〕は、例えば以下の反応式に従って合成することができる。



（式中、Trはトリチル基を、Tsはトシル基をそれぞれ表し、R、Yは前記と同じである。）

(2) 原料〔IV〕の合成

原料〔IV〕は、例えば次の方法により合成することができる。

化合物〔IV'〕から、例えば、アジド化した後に還元する等の常法により合成することができる。

(3) 原料 [V] の合成

例えば、Bがイミダゾリルの原料[V]は、化合物[III']をピリジン中、室温下でN,N'-カルボニルジイミダゾールと反応させることにより合成することができる。

(4) 原料 [VI] の合成

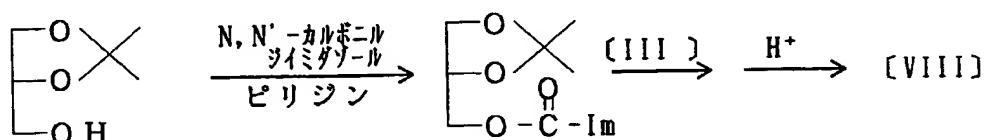
原料[VI]は、化合物[IV]にジホスゲンを反応させることにより合成することができる。

(5) 原料 [VII] の合成

原料[VII]は、例えば化合物[III]にジホスゲンを反応させることにより、又はHOOC-(CH₂)_n-B(式中、n、Eは、前記と同じである。)で表される化合物にDPPA(ジフェニルホスホリルアジド)をトリエチルアミンのような3級アミンの存在下、0~150℃で反応させた後、更にピリジンのような3級アミンの存在下、0~150℃で反応させることにより容易に合成することができる。

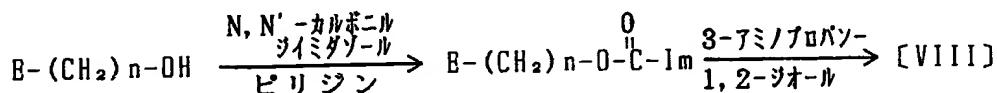
(6) 原料 [VIII] の合成

① Aが-O-C(=O)-NH-のものは、例えば次に示す反応式に従って合成することができる。



(式中、Imはイミダゾリル基を表す。)

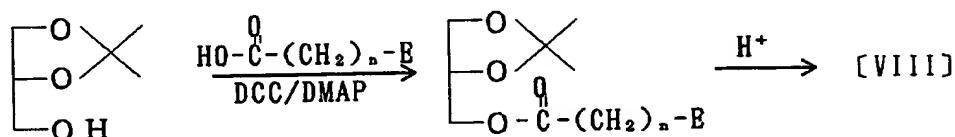
② Aが-NH-C(=O)-O-のものは、例えば次に示す反応式に従って合成することができる。



(式中、Imはイミダゾリル基を表し、E、nは、前記と同じである。)

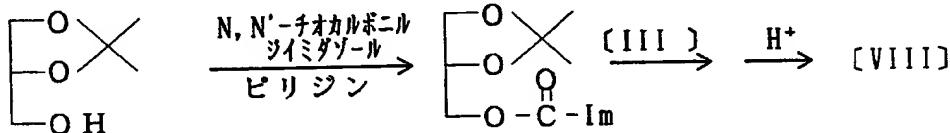
)

③ Aが- $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ のものは、例えば次に示す反応式に従って合成することができる。



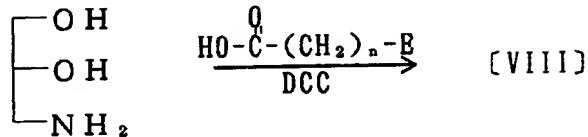
(式中、DCCはジシクロヘキシリカルボジイミドを、DMAPは4-N,N-ジメチルアミノピリジンを表す。E、nは、前記と同じである。)

④ Aが- $\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$ のものは、例えば次に示す反応式に従って合成することができる。



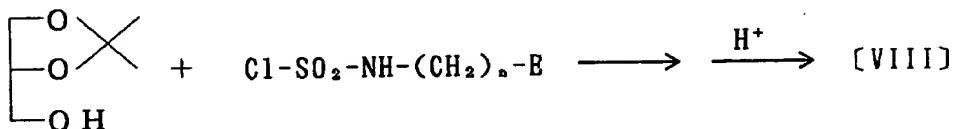
(式中、Imはイミダゾリル基を表す。)

⑤ Aが- $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$ のものは、例えば次に示す反応式に従って合成することができる。



(式中、DCC はジシクロヘキシリカルボジイミドを表す。E、n は、前記と同じである。)

⑥ A が-OSO₂-NH- のものは、例えば次に示す反応式に従って合成することができる。



(式中、E、n は、前記と同じである。)

⑦ A が-O-P(=O)(-CH₃)-O- のものは、例えば次に示す反応式に従って合成することができる。



(式中、BT は 1-ベンゾトリアゾリル基を表す。)

本発明化合物として、以下のものを挙げることができる。

3-O-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル-1,2-O-ジラウリルグリセロール、

3-O-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル-1,2-O-ジミリス

チルグリセロール、

3-0-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル-1,2-0-ジパルミ
チルグリセロール、

3-0-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル-1,2-0-ジオレイ
ルグリセロール、

3-0-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル-1,2-0-ジリノレ
イルグリセロール、

3-0-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル-2-0-ラウリル-1
-0-ミリスチルグリセロール、

3-0-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル-1-0-オレイル-2
-0-パルミチルグリセロール、

3-0-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル-1-0-リノレイル
-2-0-オレイルグリセロール、

3-0-(ジメチルアミノメチル)カルバモイル-1,2-0-ジオレイル
グリセロール、

3-0-(3-ジメチルアミノプロピル)カルバモイル-1,2-0-ジオレ
イルグリセロール、

3-0-(4-ジメチルアミノブチル)カルバモイル-1,2-0-ジオレイ
ルグリセロール、

3-0-(2-ジエチルアミノエチル)カルバモイル-1,2-0-ジオレイ
ルグリセロール、

3-0-(3-ジエチルアミノプロピル)カルバモイル-1,2-0-ジオ雷
伊ルグリセロール、

3-0-(2-ジ-n-プロピルアミノエチル)カルバモイル-1,2-0-ジ

オレイルグリセロール、

3-0-(2-ジイソプロピルアミノエチル)カルバモイル-1,2-0-ジ
オレイルグリセロール、

3-0-(2-ジ-n-ブチルアミノエチル)カルバモイル-1,2-0-ジオ
レイルグリセロール、

3-0-(2-ジイソブチルアミノエチル)カルバモイル-1,2-0-ジオ
レイルグリセロール、

3-0-(2-ジ-sec-ブチルアミノエチル)カルバモイル-1,2-0-ジ
オレイルグリセロール、

3-0-[2-(N-エチル-N-メチルアミノ)エチル]カルバモイル-1
,2-0-ジオレイルグリセロール、

3-0-(2-メチルアミノエチル)カルバモイル-1,2-0-ジオレイル
グリセロール、

3-0-(2-エチルアミノエチル)カルバモイル-1,2-0-ジオレイル
グリセロール、

3-0-(2-n-プロピルアミノエチル)カルバモイル-1,2-0-ジオレ
イルグリセロール、

3-0-(2-n-ブチルアミノエチル)カルバモイル-1,2-0-ジオレイ
ルグリセロール、

3-0-(2-アミノエチル)カルバモイル-1,2-0-ジオレイルグリセ
ロール、

3-0-[2-(N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル]
カルバモイル-1,2-0-ジオレイルグリセロール、

3-0-[2-(N-エチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル]

カルバモイル-1,2-0- ジオレイルグリセロール、
3-0- [2- (N, N-ジ-(2-ヒドロキシエチル) アミノ) エチル] カル
バモイル-1,2-0- ジオレイルグリセロール、
3-0- [2- (N-(2- ジエチルアミノ) エチル-N- メチルアミノ) エ
チル] カルバモイル-1,2-0- ジオレイルグリセロール、
3-0- [2- (4-メチルピペラジノ) エチル] カルバモイル-1,2-0-
ジオレイルグリセロール、
3-0- (2-モルホリノエチル) カルバモイル-1,2-0- ジオレイルグ
リセロール、
3-0- (2-ピペリジノエチル) カルバモイル-1,2-0- ジオレイルグ
リセロール、
3-0- (2-ピロリジノエチル) カルバモイル-1,2-0- ジオレイルグ
リセロール、
3-0- (2-ジエチルアミノエチル) チオカルバモイル-1,2-0- ジオ
レイルグリセロール、
3-0- (2-ジメチルアミノエチル) チオカルバモイル-1,2-0- ジオ
レイルグリセロール、
3-0- [2-(N, N- ジ-(2-ヒドロキシエチル) アミノ) エチル] チオ
カルバモイル-1,2-0- ジオレイルグリセロール、
3-0- (2-ピロリジノエチル) チオカルバモイル-1,2-0- ジオレイ
ルグリセロール、
3-0- (2-ジメチルアミノエチル) スルファモイル-1,2-0- ジオレ
イルグリセロール、
3-0- (2-ジエチルアミノエチル) スルファモイル-1,2-0- ジオレ

イルグリセロール、
3-0- [2-(N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル]スル
ファモイル-1,2-0- ジオレイルグリセロール、
3-0- (2-ピロリジノエチル)スルファモイル-1,2-0- ジオレイル
グリセロール、
3-0- (N,N-ジメチルアミノアセチル)-1,2-0- ジオレイルグリセ
ロール、
3-0- (4-ジメチルアミノブタノイル)-1,2-0- ジラウリルグリセ
ロール、
3-0- (4-ジエチルアミノブタノイル)-1,2-0- ジパルミチルグリ
セロール、
3-0- (4-ジメチルアミノブタノイル)-1,2-0- ジオレイルグリセ
ロール、
3-0- (4-ジエチルアミノブタノイル)-1,2-0- ジオレイルグリセ
ロール、
3-0- (4-ジメチルアミノブタノイル)-1,2-0- ジリノレイルグリ
セロール、
3-0- (4-ジメチルアミノブタノイル)-1-0- オレイル-2-0- パル
ミチルグリセロール、
3-0- (4-ジメチルアミノブタノイル)-1-0- リノレイル-2-0- オ
レイルグリセロール、
3-0- (3-ジメチルアミノプロピオニル)-1,2-0- ジオレイルグリ
セロール、
3-0- (5-ジメチルアミノペンタノイル)-1,2-0- ジオレイルグリ

セロール、

3-0- (4-ジ-n- プロピルアミノブタノイル) -1, 2-0- ジオレイル

グリセロール、

3-0- (4-ジイソプロピルアミノブタノイル) -1, 2-0- ジオレイル

グリセロール、

3-0- [4-(N- エチル-N- メチルアミノ) ブタノイル] -1, 2-0- ジ

オレイルグリセロール、

3-0- [4-エチルアミノブタノイル] -1, 2-0- ジオレイルグリセロ

ール、

3-0- [4-(N- メチル-N-(2-ヒドロキシエチル) アミノ) ブタノイ
ル] -1, 2-0- ジオレイルグリセロール、

3-0- [4-(N, N- ジ-(2-ヒドロキシエチル) アミノ) ブタノイル]

-1, 2-0- ジオレイルグリセロール、

3-0- [4-(N-(2-ジエチルアミノ) エチル-N- メチルアミノ) ブタ
ノイル] -1, 2-0- ジオレイルグリセロール、

3-0- [4-(4- メチルピペラジノ) ブタノイル] -1, 2-0- ジオレイ
ルグリセロール、

3-0- (4-モルホリノブタノイル) -1, 2-0- ジオレイルグリセロー

ル、

3-0- (4-ピロリジノブタノイル) -1, 2-0- ジオレイルグリセロー

ル、

3-0- (4-ピペリジノブタノイル) -1, 2-0- ジオレイルグリセロー

ル、

0-(2- ジエチルアミノエチル) -0'-(2, 3- ジオレイルオキシプロ

ピル) メチルホスホネート、
0-(2-ジメチルアミノエチル)-0'-(2,3-ジオレイルオキシプロ
ピル) メチルホスホネート、
0-[2-(N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル]-0'-(2
,3-ジオレイルオキシプロピル) メチルホスホネート、
0-(2-ピロリジノエチル)-0'-(2,3-ジオレイルオキシプロピル)
メチルホスホネート、
3-0-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル-1,2-0-ジラウロ
イルグリセロール、
3-0-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル-1,2-0-ジミリス
トイルグリセロール、
3-0-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル-1,2-0-ジパルミ
トイルグリセロール、
3-0-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル-1,2-0-ジオレオ
イルグリセロール、
3-0-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル-1,2-0-ジリノレ
ニルグリセロール、
3-0-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル-1-0-オレオイル
-2-0-パルミトイルグリセロール、
3-0-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル-1-0-リノレニル
-2-0-オレオイルグリセロール、
3-0-(3-ジメチルアミノプロピル)カルバモイル-1,2-0-ジオレ
オイルグリセロール、
3-0-(2-ジエチルアミノエチル)カルバモイル-1,2-0-ジオレオ

イルグリセロール、

3-0- (2-ジ-η- プロピルアミノエチル) カルバモイル-1,2-0- ジ

オレオイルグリセロール、

3-0- (2-ジイソプロピルアミノエチル) カルバモイル-1,2-0- ジ

オレオイルグリセロール、

3-0- [2-(N- エチル-N- メチルアミノ) エチル] カルバモイル-1

,2-0- ジオレオイルグリセロール、

3-0- (2- エチルアミノエチル) カルバモイル-1,2-0- ジオレオイ

ルグリセロール、

3-0- [2-(N- メチル-N- (2-ヒドロキシエチル) アミノ) エチル]

カルバモイル-1,2-0- ジオレオイルグリセロール、

3-0- [2-(N, N- ジ-(2-ヒドロキシエチル) アミノ) エチル] カル

バモイル-1,2-0- ジオレオイルグリセロール、

3-0- [2-(N-(2-ジエチルアミノ) エチル-N- メチルアミノ) エチ

ル] カルバモイル-1,2-0- ジオレオイルグリセロール、

3-0- (2-ピペリジノエチル) カルバモイル-1,2-0- ジオレオイル

グリセロール、

3-0- (2-ピロリジノエチル) カルバモイル-1,2-0- ジオレオイル

グリセロール、

3-0- (2- アミノエチル) カルバモイル-1,2-0- ジオレオイルグリ

セロール、

3-0- (2-ジエチルアミノエチル) チオカルバモイル-1,2-0- ジオ

レオイルグリセロール、

3-0- (2-ジメチルアミノエチル) チオカルバモイル-1,2-0- ジオ

レオイルグリセロール、
3-0- [2-(N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル]チオカルバモイル-1,2-0- ジオレオイルグリセロール、
3-0- (2-ピロリジノエチル)チオカルバモイル-1,2-0- ジオレオイルグリセロール、
3-0- (2-ジエチルアミノエチル)スルファモイル-1,2-0- ジオレオイルグリセロール、
3-0- (2-ジメチルアミノエチル)スルファモイル-1,2-0- ジオレオイルグリセロール、
3-0- [2-(N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル]スルファモイル-1,2-0- ジオレオイルグリセロール、
3-0- (2-ピロリジノエチル)スルファモイル-1,2-0- ジオレオイルグリセロール、
3-0- (4-ジメチルアミノブタノイル)-1,2-0- ジラウロイルグリセロール、
3-0- (4-ジメチルアミノブタノイル)-1,2-0- ジミリストイルグリセロール、
3-0- (4-ジメチルアミノブタノイル)-1,2-0- ジパルミトイグルグリセロール、
3-0- (4-ジメチルアミノブタノイル)-1,2-0- ジオレオイルグリセロール、
3-0- (4-ジメチルアミノブタノイル)-1,2-0- ジリノレニルグリセロール、
3-0- (4-ジメチルアミノブタノイル)-1-0- オレオイル-2-0- パ

ルミトイルグリセロール、
3-0- (4-ジメチルアミノブタノイル) -1-0- リノレニル-2-0- オ
レオイルグリセロール、
3-0- (3-ジメチルアミノプロピオニル) -1, 2-0- ジオレオイルグ
リセロール、
3-0- (5-ジメチルアミノペンタノイル) -1, 2-0- ジオレオイルグ
リセロール、
3-0- (4-ジエチルアミノブタノイル) -1, 2-0- ジオレオイルグリ
セロール、
3-0- (4-ジ-n-プロピルアミノブタノイル) -1, 2-0- ジオレオイ
ルグリセロール、
3-0- (4-ジイソプロピルアミノブタノイル) -1, 2-0- ジオレオイ
ルグリセロール、
3-0- [4-(N-エチル-N-メチルアミノ)ブタノイル] -1, 2-0- ジ
オレオイルグリセロール、
3-0- (4-エチルアミノブタノイル)-1, 2-0-ジオレオイルグリセロ
ール、
3-0- [4-(N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ブタノイ
ル] -1, 2-0- ジオレオイルグリセロール、
3-0- [4-(N, N-ジ-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ブタノイル]
-1, 2-0- ジオレオイルグリセロール、
3-0- [4-(N-(2-ジエチルアミノ)エチル-N-メチルアミノ)ブタ
ノイル] -1, 2-0- ジオレオイルグリセロール、
3-0- (4-ピロリジノブタノイル) -1, 2-0- ジオレオイルグリセロ

ー ル、

0-(2- ジエチルアミノエチル)-0'-(2,3-ジオレオイルオキシプロ
ピル) メチルホスホネート、

0-(2- ジメチルアミノエチル)-0'-(2,3-ジオレオイルオキシプロ
ピル) メチルホスホネート、

0-[2-(N,N- ジ-(2-ヒドロキシエチル) アミノ) エチル]-0'-(2
,3- ジオレオイルオキシプロピル) メチルホスホネート、

0-(2- ピロリジノエチル)-0'-(2,3-ジオレオイルオキシプロピル
) メチルホスホネート、

2-0-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル-1,3-0-ジラウリル

グリセロール、

2-0-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル-1,3-0-ジミリス

チルグリセロール、

2-0-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル-1,3-0-ジパルミ

チルグリセロール、

2-0-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル-1,3-0-ジオレイ

ルグリセロール、

2-0-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル-1,3-0-ジリノレ

イルグリセロール、

2-0-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル-1-0-ラウリル-3

-0-ミリスチルグリセロール、

2-0-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル-1-0-オレイル-3

-0-パルミチルグリセロール、

2-0-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル-1-0-リノレイル

-3-0-オレイルグリセロール、

2-0-(3-ジメチルアミノプロピル)カルバモイル-1,3-0-ジオレ

イルグリセロール、

2-0-(4-ジメチルアミノブチル)カルバモイル-1,3-0-ジオレイ

ルグリセロール、

2-0-(2-ジエチルアミノエチル)カルバモイル-1,3-0-ジオレイ

ルグリセロール、

2-0-(2-ジ-n-プロピルアミノエチル)カルバモイル-1,3-0-ジ

オレイルグリセロール、

2-0-(2- ジイソプロピルアミノエチル) カルバモイル-1,3-0- ジ
オレイルグリセロール、

2-0-(2- ジ-n- プチルアミノエチル) カルバモイル-1,3-0- ジオ
レイルグリセロール、

2-0-(2- ジイソブチルアミノエチル) カルバモイル-1,3-0- ジオ
レイルグリセロール、

2-0-(2- ジ-sec- プチルアミノエチル) カルバモイル-1,3-0- ジ
オレイルグリセロール、

2-0-[2-(N- エチル-N- メチル) アミノエチル] カルバモイル-1
,3-0- ジオレイルグリセロール、

2-0-(2- メチルアミノエチル) カルバモイル-1,3-0- ジオレイル
グリセロール、

2-0-(2- エチルアミノエチル) カルバモイル-1,3-0- ジオレイル
グリセロール、

2-0-(2-n- プロピルアミノエチル) カルバモイル-1,3-0- ジオレ
イルグリセロール、

2-0-(2- プチルアミノエチル) カルバモイル-1,3-0- ジオレイル
グリセロール、

2-0-(2- アミノエチル) カルバモイル-1,3-0- ジオレイルグリセ
ロール、

2-0-[2-(N- メチル-N-(2-ヒドロキシエチル) アミノ) エチル]
カルバモイル-1,3-0- ジオレイルグリセロール、

2-0-[2-(N- エチル-N-(2-ヒドロキシエチル) アミノ) エチル]
カルバモイル-1,3-0- ジオレイルグリセロール、

2-0- [2-(N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル]カルバモイル-1,3-0-ジオレイルグリセロール、
2-0- [2-(N-(2-ジエチルアミノ)エチル-N-メチルアミノ)エチル]カルバモイル-1,3-0-ジオレイルグリセロール、
2-0- [2-(4-メチルピペラジノ)エチル]カルバモイル-1,3-0-ジオレイルグリセロール、
2-0- (2-モルホリノエチル)カルバモイル-1,3-0-ジオレイルグリセロール、
2-0- (2-ピペリジノエチル)カルバモイル-1,3-0-ジオレイルグリセロール、
2-0- (2-ピロリジノエチル)カルバモイル-1,3-0-ジオレイルグリセロール、
2-0- (2-ジメチルアミノエチル)チオカルバモイル-1,3-0-ジオレイルグリセロール、
2-0- (2-ジエチルアミノエチル)チオカルバモイル-1,3-0-ジオレイルグリセロール、
2-0- [2-(N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル]チオカルバモイル-1,3-0-ジオレイルグリセロール、
2-0- (2-ピロリジノエチル)チオカルバモイル-1,3-0-ジオレイルグリセロール、
2-0- (2-ジメチルアミノエチル)スルファモイル-1,3-0-ジオレイルグリセロール、
2-0- (2-ジエチルアミノエチル)スルファモイル-1,3-0-ジオレイルグリセロール、

2-0- [2-(N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル]スル
ファモイル-1,3-0- ジオレイルグリセロール、
2-0- (2-ピロリジノエチル)スルファモイル-1,3-0- ジオレイル
グリセロール、
2-0- (4-ジメチルアミノブタノイル)-1,3-0- ジラウリルグリセ
ロール、
2-0- (4-ジエチルアミノブタノイル)-1,3-0- ジバルミチルグリ
セロール、
2-0- (4-ジメチルアミノブタノイル)-1,3-0- ジリノレイルグリ
セロール、
2-0- (4-ジメチルアミノブタノイル)-1-0- オレイル-3-0- パル
ミチルグリセロール、
2-0- (4-ジメチルアミノブタノイル)-1-0- リノレイル-3-0- オ
レイルグリセロール、
2-0- (3-ジメチルアミノプロピオニル)-1,3-0- ジオレイルグリ
セロール、
2-0- (5-ジメチルアミノペンタノイル)-1,3-0- ジオレイルグリ
セロール、
2-0- (4-ジ-n-プロピルアミノブタノイル)-1,3-0- ジオレイル
グリセロール、
2-0- (4-ジイソプロピルアミノブタノイル)-1,3-0- ジオレイル
グリセロール、
2-0- [4-(N-エチル-N-メチル)アミノブタノイル]-1,3-0- ジ
オレイルグリセロール、

2-0- (4-エチルアミノブタノイル) -1,3-0- ジオレイルグリセロール、
 2-0- [4-(N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ブタノイル] -1,3-0- ジオレイルグリセロール、
 2-0- [4-(N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ブタノイル] -1,3-0- ジオレイルグリセロール、
 2-0- [4-(N-(2-ジエチルアミノ)エチル-N-メチルアミノ)ブタノイル] -1,3-0- ジオレイルグリセロール、
 2-0- [4-(4-メチルピペラジノ)ブタノイル] -1,3-0- ジオレイルグリセロール、
 2-0- (4-モルホリノブタノイル) -1,3-0- ジオレイルグリセロール、
 2-0- (4-ピロリジノブタノイル) -1,3-0- ジオレイルグリセロール、
 2-0- (4-ピペリジノブタノイル) -1,3-0- ジオレイルグリセロール、
 0-(2-ジエチルアミノエチル)-0'-(1,3-ジオレイルオキシプロピル)メチルホスホネート、
 0-(2-ジメチルアミノエチル)-0'-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル)メチルホスホネート、
 0-[2-(N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル]-0'-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル)メチルホスホネート、
 0-(2-ピロリジノエチル)-0'-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル)メチルホスホネート、

2-0- (2-ジメチルアミノエチル) カルバモイル-1,3-0- ジラウロ
イルグリセロール、
2-0- (2-ジメチルアミノエチル) カルバモイル-1,3-0- ジミリス
トイルグリセロール、
2-0- (2-ジメチルアミノエチル) カルバモイル-1,3-0- ジパルミ
トイルグリセロール、
2-0- (2-ジエチルアミノエチル) カルバモイル-1,3-0- ジパルミ
トイルグリセロール、
2-0- (2-ジメチルアミノエチル) カルバモイル-1,3-0- ジオレオ
イルグリセロール、
2-0- (2-ジメチルアミノエチル) カルバモイル-1,3-0- ジリノレ
ニルグリセロール、
2-0- (2-ジメチルアミノエチル) カルバモイル-1-0- オレオイル
-3-0- パルミトイルグリセロール、
2-0- (2-ジメチルアミノエチル) カルバモイル-1-0- リノレニル
-3-0- オレオイルグリセロール、
2-0- (ジメチルアミノメチル) カルバモイル-1,3-0- ジオレオイ
ルグリセロール、
2-0- (3-ジメチルアミノプロピル) カルバモイル-1,3-0- ジオレ
オイルグリセロール、
2-0- (2-ジエチルアミノエチル) カルバモイル-1,3-0- ジオレオ
イルグリセロール、
2-0- (2-ジ-n-プロピルアミノエチル) カルバモイル-1,3-0- ジ
オレオイルグリセロール、

2-0- (2-ジイソプロピルアミノエチル) カルバモイル-1, 3-0- ジ
オレオイルグリセロール、
2-0- [2-(N- エチル-N- メチルアミノ) エチル] カルバモイル-1
, 3-0- ジオレオイルグリセロール、
2-0- [2-(N- メチル-N-n- ブチルアミノ) エチル] カルバモイル
-1, 3-0- ジオレオイルグリセロール、
2-0- (2- エチルアミノエチル) カルバモイル-1, 3-0- ジオレオイ
ルグリセロール、
2-0- [2-(N, N- ジ-(2-ヒドロキシエチル) アミノ) エチル] カル
バモイル-1, 3-0- ジオレオイルグリセロール、
2-0- [2-(N- メチル-N-(2-ヒドロキシエチル) アミノ) エチル]
カルバモイル-1, 3-0- ジオレオイルグリセロール、
2-0- [2-(N- エチル-N-(2-ヒドロキシエチル) アミノ) エチル]
カルバモイル-1, 3-0- ジオレオイルグリセロール、
2-0- [2- (N-(2- ジエチルアミノ) エチル-N- メチルアミノ) エ
チル] カルバモイル-1, 3-0- ジオレオイルグリセロール、
2-0- [2-(N, N, N', N'- テトラメチルグアミジノ) エチル] カルバ
モイル-1, 3-0- ジオレオイルグリセロール、
2-0- (2-モルホリノエチル) カルバモイル-1, 3-0- ジオレオイル
グリセロール、
2-0- (2-ピペリジノエチル) カルバモイル-1, 3-0- ジオレオイル
グリセロール、
2-0- (2-ピロリジノエチル) カルバモイル-1, 3-0- ジオレオイル
グリセロール、

2-0- [2-(4-エチルピペラジノ)エチル]カルバモイル-1,3-0-ジオレオイルグリセロール、
2-0- [2-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジノ)エチル]カルバモイル-1,3-0-ジオレオイルグリセロール、
2-0- (2-ジエチルアミノエチル)チオカルバモイル-1,3-0-ジオレオイルグリセロール、
2-0- (2-ジメチルアミノエチル)チオカルバモイル-1,3-0-ジオレオイルグリセロール、
2-0- [2-(N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル]チオカルバモイル-1,3-0-ジオレオイルグリセロール、
2-0- (2-ピロリジノエチル)チオカルバモイル-1,3-0-ジオレオイルグリセロール、
2-0- (2-ジエチルアミノエチル)スルファモイル-1,3-0-ジオレオイルグリセロール、
2-0- (2-ジメチルアミノエチル)スルファモイル-1,3-0-ジオレオイルグリセロール、
2-0- [2-(N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル)アミノエチル]スルファモイル-1,3-0-ジオレオイルグリセロール、
2-0- (2-ピロリジノエチル)スルファモイル-1,3-0-ジオレオイルグリセロール、
2-0-(3-ジエチルアミノプロピオニル)-1,3-0-ジオレオイルグリセロール、
2-0- (4-ジメチルアミノブタノイル)-1,3-0-ジラウロイルグリセロール、

2-0- (4-ジメチルアミノブタノイル) -1, 3-0- ジミリリストイルグ
リセロール、
2-0- (4-ジメチルアミノブタノイル) -1, 3-0- ジパルミトイグル
リセロール、
2-0- (4-ジメチルアミノブタノイル) -1, 3-0- ジオレオイルグリ
セロール、
2-0- (4-ジメチルアミノブタノイル) -1, 3-0- ジリノレニルグリ
セロール、
2-0- (4-ジメチルアミノブタノイル) -1-0- オレオイル-3-0- パ
ルミトイグルギリセロール、
2-0- (4-ジメチルアミノブタノイル) -1-0- リノレニル-3-0- オ
レオイルグリセロール、
2-0- (3-ジメチルアミノプロピオニル) -1, 3-0- ジオレオイルグ
リセロール、
2-0- (5-ジメチルアミノペンタノイル) -1, 3-0- ジオレオイルグ
リセロール、
2-0- (4-ジエチルアミノブタノイル) -1, 3-0- ジオレオイルグリ
セロール、
2-0- (4-ジ-n-プロピルアミノブタノイル) -1, 3-0- ジオレオイ
ルグリセロール、
2-0- (4-ジイソプロピルアミノブタノイル) -1, 3-0- ジオレオイ
ルグリセロール、
2-0- [4-(N-エチル-N-メチルアミノ)ブタノイル] -1, 3-0- ジ
オレオイルグリセロール、

2-0- [4-(エチル)アミノブタノイル] -1,3-0- ジオレオイルグ
 リセロール、
 2-0- [4-(N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ブタノ
 イル] -1,3-0- ジオレオイルグリセロール、
 2-0- [4-(N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ブタノイル]
 -1,3-0- ジオレオイルグリセロール、
 2-0- [4-(N-(2-ジエチルアミノ)エチル-N-メチルアミノ)ブ
 タノイル] -1,3-0- ジオレオイルグリセロール、
 2-0- (4-ピロリジノブタノイル) -1,3-0- ジオレオイルグリセロ
 ール、
 0-(2-ジメチルアミノエチル)-0'-(1,3-ジオレオイルオキシプロ
 パン-2-イル)メチルホスホネート、
 0-(2-アミノエチル)-0'-(1,3-ジオレオイルオキシプロパン-2
 -イル)メチルホスホネート、
 0-(2-ジエチルアミノエチル)-0'-(1,3-ジオレオイルオキシプロ
 パン-2-イル)メチルホスホネート、
 2-ジメチルアミノエチル N-(2,3-ジラウリルオキシプロピル)カ
 ルバメート、
 2-ジメチルアミノエチル N-(2,3-ジミリスチルオキシプロピル)
 カルバメート、
 2-ジメチルアミノエチル N-(2,3-ジオレイルオキシプロピル)カ
 ルバメート、
 2-ジメチルアミノエチル N-(2,3-ジリノレイルオキシプロピル)
 カルバメート、

2-ジメチルアミノエチル N-(2-ラウリルオキシ-3-リノレイルオキシプロピル) カルバメート、
 2-ジメチルアミノエチル N-(3-ミリスチルオキシ-2-オレイルオキシプロピル) カルバメート、
 3-ジメチルアミノプロピル N-(2,3-ジオレイルオキシプロピル) カルバメート、
 4-ジメチルアミノブチル N-(2,3-ジオレイルオキシプロピル) カルバメート、
 2-ジエチルアミノエチル N-(2,3-ジオレイルオキシプロピル) カルバメート、
 2-ジ-n-プロピルアミノエチル N-(2,3-ジオレイルオキシプロピル) カルバメート、
 2-ジ-n-ブチルアミノエチル N-(2,3-ジオレイルオキシプロピル) カルバメート、
 2-エチルメチルアミノエチル N-(2,3-ジオレイルオキシプロピル) カルバメート、
 2-(N-エチル-N-メチルアミノ)エチル N-(2,3-ジオレイルオキシプロピル) カルバメート、
 2-エチルアミノブチル N-(2,3-ジオレイルオキシプロピル) カルバメート、
 2-n-プロピルアミノエチル N-(2,3-ジオレイルオキシプロピル) カルバメート、
 2-[N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]エチル N-(2,3-ジオレイルオキシプロピル) カルバメート、

2-[N-エチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]エチルN-(2,
 3-ジオレイルオキシプロピル)カルバメート、
 2-[N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]エチルN-(2,3-ジオ
 レイルオキシプロピル)カルバメート、
 2-[N-(2-ジエチルアミノ)エチル-N-メチルアミノ]エチルN
 -(2,3-ジオレイルオキシプロピル)カルバメート、
 2-(4-メチルピペラジノ)エチルN-(2,3-ジオレイルオキシプロ
 ピル)カルバメート、
 2-モルホリノエチルN-(2,3-ジオレイルオキシプロピル)カルバ
 メート、
 2-ビペリジノエチルN-(2,3-ジオレイルオキシプロピル)カルバ
 メート、
 2-ピロリジノエチルN-(2,3-ジオレイルオキシプロピル)カルバ
 メート、
 2-ジメチルアミノエチルN-(2,3-ジオレイルオキシプロピル)チ
 オカルバメート、
 2-ジエチルアミノエチルN-(2,3-ジオレイルオキシプロピル)チ
 オカルバメート、
 2-[N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]エチルN-(2,3-ジオ
 レイルオキシプロピル)チオカルバメート、
 2-ピロリジノエチルN-(2,3-ジオレイルオキシプロピル)チオカ
 ルバメート、
 2-ジメチルアミノエチルN-(2,3-ジオレイルオキシプロピル)ス
 ルファメート、

2-ジエチルアミノエチル N-(2,3-ジオレイルオキシプロピル) スルファメート、
 2-[N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]エチル N-(2,3-ジオレイルオキシプロピル)スルファメート、
 2-ピロリジノエチル N-(2,3-ジオレイルオキシプロピル)スルファメート、
 N-(2,3-ジオレイルオキシ)プロピル-4-ジメチルアミノブチルアミド、
 N-(2,3-ジオレイルオキシ)プロピル-4-ジエチルアミノブチルアミド、
 N-(2,3-ジオレイルオキシ)プロピル-4-[N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]ブチルアミド、
 N-(2,3-ジオレイルオキシ)プロピル-4-ピロリジノブチルアミド、
 2-ジメチルアミノエチル N-(2,3-ジラウロイルオキシプロピル)カルバメート、
 2-ジメチルアミノエチル N-(2,3-ジミリストイルオキシプロピル)カルバメート、
 2-ジメチルアミノエチル N-(2,3-ジパルミトイロオキシプロピル)カルバメート、
 2-ジメチルアミノエチル N-(2,3-ジオレオイルオキシプロピル)カルバメート、
 2-ジメチルアミノエチル N-(2,3-ジリノレニルオキシプロピル)カルバメート、

2-ジメチルアミノエチル N-(2-オレオイルオキシ-3-パルミトイ
 ルオキシプロピル) カルバメート、
 2-ジメチルアミノエチル N-(2-リノレニルオキシ-3-オレオイル
 オキシプロピル) カルバメート、
 2-ジエチルアミノエチル N-(2,3-ジオレオイルオキシプロピル)
 カルバメート、
 3-ジメチルアミノプロピル N-(2,3-ジオレオイルオキシプロピル
) カルバメート、
 2-ジイソプロピルアミノエチル N-(2,3-ジオレオイルオキシプロ
 ピル) カルバメート、
 2-ジ-n-プロピルアミノエチル N-(2,3-ジオレオイルオキシプロ
 ピル) カルバメート、
 2-(N-エチル-N-メチルアミノ) エチル N-(2,3-ジオレオイルオ
 キシプロピル) カルバメート、
 2-エチルアミノエチル N-(2,3-ジオレオイルオキシプロピル) カ
 ルバメート、
 2-[N-メチル- N-(2-ヒドロキシエチル) アミノ] エチル N-(2,
 3-ジオレオイルオキシプロピル) カルバメート、
 2-[N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル) アミノ] エチル N-(2,3-ジオ
 レオイルオキシプロピル) カルバメート、
 2-[N-(2-ジエチルアミノ) エチル-N-メチルアミノ] エチル N
 -(2,3-ジオレオイルオキシプロピル) カルバメート、
 2-ピペリジノエチル N-(2,3-ジオレオイルオキシプロピル) カル
 バメート、

2-ピロリジノエチル N-(2,3-ジオレオイルオキシプロピル)カルバメート、

2-アミノエチル N-(2,3-ジオレオイルオキシプロピル)カルバメート、

2-ジメチルアミノエチル N-(2,3-ジオレオイルオキシプロピル)チオカルバメート、

2-ジエチルアミノエチル N-(2,3-ジオレオイルオキシプロピル)チオカルバメート、

2-[N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル)アミノエチル] N-(2,3-ジオレオイルオキシプロピル)チオカルバメート、

2-ピロリジノエチル N-(2,3-ジオレオイルオキシプロピル)チオカルバメート、

2-ジメチルアミノエチル N-(2,3-ジオレオイルオキシプロピル)スルファメート、

2-ジエチルアミノエチル N-(2,3-ジオレオイルオキシプロピル)スルファメート、

2-[N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル)アミノエチル] N-(2,3-ジオレオイルオキシプロピル)スルファメート、

2-ピロリジノエチル N-(2,3-ジオレオイルオキシプロピル)スルファメート、

N-(2,3-ジオレオイルオキシ)プロピル-4-ジメチルアミノブチルアミド、

N-(2,3-ジオレオイルオキシ)プロピル-4-ジエチルアミノブチルアミド、

N-(2,3-ジオレオイルオキシ)プロピル-4-[N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]ブチルアミド、
 N-(2,3-ジオレオイルオキシ)プロピル-4-ピロリジノブチルアミド、
 2-ジメチルアミノエチル N-(1,3-ジラウリルオキシプロパン-2-イル)カルバメート、
 2-ジメチルアミノエチル N-(1,3-ジミリスチルオキシプロパン-2-イル)カルバメート、
 2-ジメチルアミノエチル N-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル)カルバメート、
 2-ジメチルアミノエチル N-(1,3-ジリノレイルオキシプロパン-2-イル)カルバメート、
 2-ジメチルアミノエチル N-(1-ラウリルオキシ-3-リノレイルオキシプロパン-2-イル)カルバメート、
 2-ジメチルアミノエチル N-(1-ミリスチルオキシ-3-オレイルオキシプロパン-2-イル)カルバメート、
 2-ジメチルアミノエチル N-(1-オレイルオキシ-3-パルミチルオキシプロパン-2-イル)カルバメート、
 3-ジメチルアミノプロピル N-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル)カルバメート、
 4-ジメチルアミノブチル N-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル)カルバメート、
 2-ジエチルアミノエチル N-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル)カルバメート、

2-ジ-n- プロピルアミノエチル N-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル) カルバメート、
 2-ジ-n- プチルアミノエチル N-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル) カルバメート、
 2-(N- エチル-N- メチルアミノ) エチル N-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル) カルバメート、
 2-メチルアミノエチル N-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル) カルバメート、
 2-エチルアミノブチル N-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル) カルバメート、
 2-n-プロピルアミノエチル N-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル) カルバメート、
 2-n-ブチルアミノ N-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル) カルバメート、
 2-[N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル) アミノ] エチル N-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル) カルバメート、
 2-[N-エチル-N-(2-ヒドロキシエチル) アミノ] エチル N-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル) カルバメート、
 2-[N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル) アミノ] エチル N-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル) カルバメート、
 2-[N-(2-ジエチルアミノ) エチル-N- メチルアミノ] エチル N-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル) カルバメート、
 2-(4-メチルピペラジノ) エチル N-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル) カルバメート、

2-ピペリジノエチル N-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル)
) カルバメート、
 2-ピロリジノエチル N-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル)
) カルバメート、
 2-ジメチルアミノエチル N-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル) チオカルバメート、
 2-ジエチルアミノエチル N-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル) チオカルバメート、
 2-[N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]エチル N-(1,3-ジオ
 レイルオキシプロパン-2-イル) チオカルバメート、
 2-ピロリジノエチル N-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル)
) チオカルバメート、
 2-ジメチルアミノエチル N-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル)
) スルファメート、
 2-ジエチルアミノエチル N-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル)
) スルファメート、
 2-[N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]エチル N-(1,3-ジオ
 レイルオキシプロパン-2-イル) スルファメート、
 2-ピロリジノエチル N-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル)
) スルファメート、
 N-(4-ジメチルアミノブタノイル)-1,3-ジオレイルオキシ-1-
 アミノ-プロパン、
 N-(4-ジエチルアミノブタノイル)-1,3-ジオレイルオキシ-1-
 アミノ-プロパン、

N-[4-(N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ブタノイル]-1
 ,3-ジオレイルオキシ-1-アミノ-プロパン、
 N-4-ピロリジノブタノイル-1,3-ジオレイルオキシ-1-アミノ-
 プロパン、
 2-ジメチルアミノエチル N-(1,3-ジラウロイルオキシプロパン-2
 -イル)カルバメート、
 2-ジメチルアミノエチル N-(1,3-ジミリストイルオキシプロパン
 -2-イル)カルバメート、
 2-ジメチルアミノエチル N-(1,3-ジパルミトイロキシプロパン
 -2-イル)カルバメート、
 2-ジメチルアミノエチル N-(1,3-ジオレオイルオキシプロパン-2
 -イル)カルバメート、
 2-ジメチルアミノエチル N-(1,3-ジリノレニルオキシプロパン-2
 -イル)カルバメート、
 2-ジメチルアミノエチル N-(1-オレオイルオキシ-3-パルミトイ
 ルオキシプロパン-2-イル)カルバメート、
 2-ジメチルアミノエチル N-(1-リノレニルオキシ-3-オレオイル
 オキシプロパン-2-イル)カルバメート、
 2-ジエチルアミノエチル N-(1,3-ジオレオイルオキシプロパン-2
 -イル)カルバメート、
 3-ジメチルアミノプロピル N-(1,3-ジオレオイルオキシプロパン
 -2-イル)カルバメート、
 2-ジイソプロピルアミノエチル N-(1,3-ジオレオイルオキシプロ
 パン-2-イル)カルバメート、

2-ジ-n- プロピルアミノエチル N-(1,3-ジオレオイルオキシプロパン-2-イル) カルバメート、
 2-(N- エチル-N- メチルアミノ) エチル N-(1,3-ジオレオイルオキシプロパン-2-イル) カルバメート、
 2-エチルアミノエチル N-(1,3-ジオレオイルオキシプロパン-2-イル) カルバメート、
 2-[N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル) アミノ] エチル N-(1,3-ジオレオイルオキシプロパン-2-イル) カルバメート、
 2-[N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル) アミノ] エチル N-(1,3-ジオレオイルオキシプロパン-2-イル) カルバメート、
 2-[N-(2-ジエチルアミノ) エチル-N- メチルアミノ] エチル N-(1,3-ジオレオイルオキシプロパン-2-イル) カルバメート、
 2-ビペリジノエチル N-(1,3-ジオレオイルオキシプロパン-2-イル) カルバメート、
 2-ピロリジノエチル N-(1,3-ジオレオイルオキシプロパン-2-イル) カルバメート、
 2-アミノエチル N-(1,3-ジオレオイルオキシプロパン-2-イル) カルバメート、
 2-ジメチルアミノエチル N-(1,3-ジオレオイルオキシプロパン-2-イル) チオカルバメート、
 2-ジエチルアミノエチル N-(1,3-ジオレオイルオキシプロパン-2-イル) チオカルバメート、
 2-[N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル) アミノ] エチル N-(1,3-ジオレオイルオキシプロパン-2-イル) チオカルバメート、

2-ピロリジノエチル N-(1,3-ジオレオイルオキシプロパン-2-イル) チオカルバメート、
 2-ジメチルアミノエチル N-(1,3-ジオレオイルオキシプロパン-2-イル) スルファメート、
 2-ジエチルアミノエチル N-(1,3-ジオレオイルオキシプロパン-2-イル) スルファメート、
 2-[N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]エチル N-(1,3-ジオレオイルオキシプロパン-2-イル) スルファメート、
 2-ピロリジノエチル N-(1,3-ジオレオイルオキシプロパン-2-イル) スルファメート、
 N-(2,3-ジオレオイルオキシ)プロピル-4-ジメチルアミノブチルアミド、
 N-(2,3-ジオレオイルオキシ)プロピル-4-ジエチルアミノブチルアミド、
 N-(2,3-ジオレオイルオキシ)プロピル-4-[N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]ブチルアミド、
 N-(2,3-ジオレオイルオキシ)プロピル-4-ピロリジノブチルアミド。

本発明化合物において、例えば、3-O-(4-ジメチルアミノブタノイル)-1,2-O-ジオレイルグリセロール、3-O-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル-1,2-O-ジオレイルグリセロール、3-O-(2-エチル)カルバモイル-1,2-O-ジオレイルグリセロール、3-O-(2-ジエチルアミノエチル)カルバモイル-1,2-O-ジオレイルグリセロール、2-O-(2-ジエチルアミノエチル)カルバモイル-1,3-O-ジオレオイルグリセロール等が好ましい。特に、3-O-(2-ジエチルアミノエチル)カルバモイル-1,3-O-ジオレオイルグリセロール等が好ましい。

ノエチル) カルバモイル-1,2-O- ジオレイルグリセロールが好ましい。

本発明の要旨の他の一つは、一般式 [I] で表される本発明化合物とリン脂質とから構成されるDDSとしての作用を有するデバイスそのものにある。

一般に脂質を構成成分とするDDSとしての作用を有するデバイスとしては、リポソームや脂肪乳剤等がある。本発明に係るDDSとしての作用を有するデバイス（以下、「本発明デバイス」という）もそのうちの一つである。

本発明デバイスは、後述する生理活性を有する物質を細胞内に誘導しうる性質を有すれば脂質懸濁液、リポソーム、その他の形態のいずれの形態であってもよい。

本発明デバイスを構成するリン脂質としては、例えば、ホスファチジルエタノールアミン (phosphatidyl ethanolamine) 、ホスファチジルコリン (phosphatidyl choline) 等を挙げることができる。

本発明デバイスにおいて、本発明化合物とリン脂質との構成比率は、0.1:9.9～9.9:0.1（本発明化合物：リン脂質（モル比））が適当であり、1:9～9:1（本発明化合物：リン脂質（モル比））が好ましく、1:3～3:1（本発明化合物：リン脂質（モル比））がより好ましい。

本発明デバイスは、例えば、次の方法により調製することができる。

本発明デバイスは、本発明化合物とリン脂質とを単に水を加えて混合するだけで調製することができる。また、本発明デバイスは、

本発明化合物とリン脂質とをクロロホルムに溶解し、次いで窒素ガスを吹きつけながら充分にクロロホルムを除去し、その後、水を加え充分に攪拌し、数分間超音波処理を行って調製することもできる。

本発明の要旨の他の一つは、本発明デバイスと生理活性を有する物質とを含有する医薬組成物にある。

前述のように、たとえ細胞外で高い生理活性を有する物質であっても、細胞内への進入が不十分なものは、投与量を増やすなどをしない限り、その活性を充分に発揮することができない。そのため、多くの有用な薬物が実用化されない状態にある。このことは、産業上大きな損失であるばかりか、国民の健康を保持する上においても好ましくない。

ところが細胞内への進入が不十分な生理活性を有する物質であっても本発明デバイスとともに生体内に投与すれば、生理活性を有する物質の細胞内への進入が向上し、その活性を充分に発揮することができる。このことは、開発が断念されていた有用な薬物を実質的に復活させることになる。

従って、本発明に係る医薬組成物（以下、「本発明組成物」という）は、産業上、国民健康上、非常に有益なものであるということができる。

本発明デバイスは、細胞内への進入が十分な生理活性を有する物質にも適用することができる。細胞内への進入が十分な生理活性を有する物質であっても、本発明デバイスとともに生体内に投与すると、さらに細胞内への進入を高めることができるので、投与量を減少することができ、ひいては副作用を軽減することになる。

本発明デバイスに適用しうる生理活性を有する物質としては、例えば、水溶性陰イオン性化合物、抗腫瘍剤、抗ウイルス剤、抗生素等を挙げることができる。具体的には、核酸化合物である二本鎖RNAや二重鎖又は三重鎖を形成するアンチセンス核酸、酸性糖であるヘパラン硫酸やデキストラノン硫酸など、サイトカイン類、サイクリックAMP、ATPやIP₃などのセカンドメッセンジャー類、ペニシリン類やセファロスポリン類、ビタミンCやレチノール類のビタミン類、その他酸性基をもった既知の医薬品、インターフェロン(α、β、γ)、インターロイキン(IL-1、IL-2)、コロニー刺激因子(CSF)、腫瘍壞死因子(TNF)、レバミゾール、ベスタチン、レチノイックアシド、5-フルオロウラシル(5-FU)、シトシンアラビノシド(Ara-C)、アデニンアラビノシド(Ara-A)、シスプラチン(CDDP)、シクロホスファミド、アジドチミジン(AZT)、等を挙げができる。

二本鎖RNAとしては、例えば、以下のものを挙げができる。
る。

(1) ホモポリマー・ホモポリマー複合体

① 塩基修飾

ポリイノシン酸・ポリシチジル酸。

ポリイノシン酸・ポリ(5-ブロモシチジル酸)。

ポリイノシン酸・ポリ(2-チオシチジル酸)。

ポリ(7-デアザイノシン酸)・ポリシチジル酸。

ポリ(7-デアザイノシン酸)・ポリ(5-ブロシチジル酸)。

② 糖修飾

ポリ(2'-アジドイノシン酸)・ポリシチジル酸。

③リン酸修飾

ポリイノシン酸・ポリ(シチジン-5'-チオリン酸)。

(2) ホモポリマー・コポリマー複合体

ポリイノシン酸・ポリ(シチジル酸、ウリジン酸)。

ポリイノシン酸・ポリ(シチジル酸、4-チオウリジン酸)。

(3) 合成核酸とポリカチオンとの複合体

ポリイノシン酸・ポリシチジル酸・ポリーレーリジン。

(4) その他

ポリイノシン酸・ポリ(1-ビニルシチジル酸)。

アンチセンス核酸としては、天然の核酸及びその誘導体、例えば、メチルホスホネート(methylphosphonate)、ホスホロチオエート(phosphorothioate)、又はホスホジチオエート(phosphorodithioate)等を内部結合に持つ核酸及びその誘導体を挙げることができる。

本発明デバイスと生理活性を有する物質との比率は、重量比で1:0.1～1:10(本発明デバイス:生理活性を有する物質)が好ましい。

本発明組成物は、本発明デバイスに生理活性を有する物質を加え適当に攪拌することにより調製することができる。また、本発明デバイスの製造過程において、生理活性を有する物質を加えることにより調製することもできる。

本発明組成物は、投与単位形態で投与することが望ましく、人を含む動物に対し、静脈内投与、動脈内投与、経口投与、組織内投与、局所投与(経皮投与等)又は経直腸的に投与することができる。特

に静脈内投与、動脈内投与、局所投与が好ましい。これらの投与方に適した剤型、例えば各種の注射剤、経口剤、吸入剤、点眼剤、軟膏剤、坐剤等で投与されるのはもちろんである。

例えば、本発明組成物の医薬としての用量は、薬物、剤型、年齢や体重等の患者の状態、投与経路、病気の性質と程度等を考慮した上で調製することが望ましいが、通常は、成人に対して本発明の有効成分量として、1日あたり、 $0.1\text{mg} \sim 10\text{g}/\text{日}/\text{ヒト}$ の範囲が、好ましくは、 $1\text{mg} \sim 500\text{mg}/\text{日}/\text{ヒト}$ の範囲が一般的である。場合によっては、これ以下でも足りるし、また逆にこれ以上の用量を必要とすることもある。また1日1～数回投与又は1～数日の間隔で投与することができる。

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例等を挙げて本発明を更に詳しく説明する。

参考例 1 1,2-O-ジオレイルグリセロールの合成

(1) グリセロール4.6g (50mmol) をピリジン50mlに溶解し、塩化トリチル13.9g (50mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加えエーテル抽出した。有機層を水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル/クロロホルム-メタノール) により精製し、1-O-トリチルグリセロール9.5g (59%)を得た。

(2) 1-O-トリチルグリセロール3.22g (10mmol) をキシレン 120mlに溶解し、アルゴン雰囲気下、t-ブトキシカリウム3.36g (30mmol) を加え、5分間攪拌後、オレイル-p-トルエンスルホネート12.8g (30mmol) のキシレン溶液30mlを滴下し、減圧下 (20~30mmHg) 室温で

30分間、50℃で1時間攪拌した。反応混合物を氷水にあけ、エーテル抽出、水洗、乾燥後、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル／n-ヘキサン-酢酸エチル）により精製し、1,2-0-ジオレイル-3-0-トリチルグリセロール6.10g(73%)を得た。

(3) 1,2-0-ジオレイル-3-0-トリチルグリセロール6.10g(7.3 mmol)を5%トリクロロ酢酸／塩化メチレン(w/v)溶液50mlとともに室温下、1時間反応させ、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水で洗浄した後、乾燥、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル／クロロホルム）により精製し、標記化合物3.75g(87%)を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz, CH₃ × 2), 1.14-1.44(44H, m, CH₂ × 22), 1.48-1.68(4H, m, OCH₂CH₂ × 2), 1.90-2.10(8H, m, CH=CHCH₂ × 4), 3.38-3.78(9H, m, OCH₂ × 4及びOCH), 5.26-5.45(4H, m, CH=CH × 2)

MS(FAB) : 593 (M+H)⁺

参考例2 2,3-ジオレイルオキシプロピルアミンの合成

(1) 1,2-0-ジオレイルグリセロール1.00g(1.7 mmol)、リチウムアジド0.83g(17mmol)、トリフェニルホスフィン0.89g(3.4 mmol)、四臭化炭素1.13g(3.4 mmol)の混合物にN,N-ジメチルホルムアミド10mlを一気に加え室温で3時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣に水を加え、エーテル抽出した。エーテル層を水洗し、乾燥し、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル/n-ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、2,3-ジオレイルオキシプロピルアジドを油状物として1.03g(100%)得た。

IR(neat, cm⁻¹) : 2920, 2850, 2100

(2) リチウムアルミニウムハイドライド75mg(2mmol)をテトラヒドロフラン30mlに懸濁させ、これに氷冷下、2,3-ジオレイルオキシプロピルアジド1.03g(1.7 mmol)を滴下し、30分間攪拌後、更に室温で2時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷水にあけ、エーテル抽出し、水洗し、乾燥後濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル／塩化メチレン-メタノール)に付し、無色油状物の標記化合物0.98g(98%)を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz, CH₃ × 2), 1.17-1.45(44H, m, CH₂ × 22), 1.48-1.70(4H, m, OCH₂CH₂ × 2), 1.90-2.14(8H, m, CH=CHCH₂ × 4), 2.64-2.91(2H, m, NCH₂), 3.30-3.78(9H, m, OCH₂ × 3及びOCH), 5.25-5.46(4H, m, CH=CH × 2)

MS(FAB) : 592(M+H)⁺

参考例3 1,3-O-ジオレイルグリセロールの合成

(1) グリセロール1.00g(11mmol)とイミダゾール2.96g(43mmol)とをピリジンに溶解し、共沸留去し、得られた残渣をN,N-ジメチルホルムアミド15mlに溶解した。この溶液に氷冷下、t-ブチルジメチルシリルクロライド3.60g(24mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣に塩化メチレンを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。次いで洗浄物を乾燥し、濃縮して1,3-O-ジ-(t-ブチルジメチルシリル)グリセロール3.45g(99%)を得た。

(2) 1,3-O-ジ-(t-ブチルジメチルシリル)グリセロール3.45g(11mmol)をジオキサンに溶解後、ピリジウム p-トルエンスルホネー

ト 3.03g(12mmol) を加えた。この懸濁液に氷冷下ジヒドロフラン 16.5ml(22 mmol) を徐々に加え、1時間攪拌後、室温に戻し終夜反応した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣を塩化メチレンと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とで処理し、塩化メチレン層を水洗し、乾燥し、濃縮して 1,3-0-ジ-(t-ブチルジメチルシリル)-2-0-テトラヒドロフラニルグリセロール 4.25g(100%)を得た。

(3) 1,3-0-ジ-(t-ブチルジメチルシリル)-2-0-テトラヒドロフラニルグリセロール 4.25g(11mmol) のテトラヒドロフラン 30ml 溶液にテトラ-n-ブチルアンモニウムフルオライド (1 mol/l in THF) 30ml を滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル／塩化メチレン－メタノール) に付し、2-0-テトラヒドロフラニルグリセロール 1.70g(96%)を得た。

(4) 2-0-テトラヒドロフラニルグリセロール 854 mg(5.3mmol) をキシレン 30ml に溶解し、アルゴン雰囲気下、t-ブトキシカリウム 1.78 g(15.9mmol) を加え、5 分間攪拌後、オレイル-p-トルエンスルホネート 6.71g(15.9mmol) のキシレン溶液 10ml を滴下し、減圧下 (20 ~ 30mmHg) 、室温で 30 分間、50℃で 1 時間攪拌した。反応混合物を氷水にあけ、エーテル抽出し、水洗し、乾燥した後濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル／クロロホルム) により精製し、1,3-0-ジオレイル-2-0-テトラヒドロフラニルグリセロール 628mg(18%) を黄色油状物として得た。

(5) 1,3-0-ジオレイル-2-0-テトラヒドロフラニルグリセロール 628mg(0.95 mmol) をテトラヒドロフラン 30ml に溶解し、10% 希塩

酸 5 mlを加え、終夜攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、エーテル抽出した。次いで乾燥し、濃縮した後、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル/n-ヘキサン-酢酸エチル）に付し、無色油状物の標記化合物 321mg(57%)を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz, CH₃ × 2), 1.14-1.26(44H, m, CH₂ × 22), 1.49-1.68(4H, m, OCH₂CH₂ × 2), 1.98-2.13(8H, m, CH=CHCH₂ × 4), 3.37-3.56(8H, m, OCH₂ × 4), 3.95(1H, brs, OC H), 5.27-5.46(4H, m, CH=CH × 2)

MS(FAB) : 593 (M+H)⁺

参考例 4 1,3-ジオレイルオキシ-2-プロピルアミンの合成

(1) 1,3-0-ジオレイルグリセロール150mg(0.25mmol)をピリジン 5 mlに溶解し、塩化p-トルエンスルホニル77mg (0.40mmol)を加え、60℃に加熱し、2日間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣に水を加え、エーテル抽出した。その後乾燥し、濃縮し、1,3-0-ジオレイル-2-0-(p-トルエンスルホニル)グリセロール150mg(80%)を黄色油状物として得た。

(2) 得られた1,3-0-ジオレイル-2-0-(p-トルエンスルホニル)グリセロール150mg(80%)、リチウムアジド30mg(0.6mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド5mlの混合物を100 ℃で2時間攪拌した。反応冷却後、溶媒を留去し、水を加えてエーテル抽出した。次いで、水洗し、乾燥し、濃縮し、1,3-ジオレイルオキシ-2-プロピルアジド125mg(99%)を淡褐色油状物として得た。

(3) リチウムアルミニウムハイドライド8mg(0.2mmol)をテトラヒ

ドロフラン 3mlに懸濁させ、これに氷冷下、1,3-ジオレイルオキシ-2-プロピルアジド125mg(0.2mmol)を滴下し、0℃で2時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷水にあけ、エーテル抽出し、水洗し、乾燥後濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル/塩化メチレン-メタノール)に付し、無色油状物の標記化合物104mg(89%)を得た。

参考例 5 1,2-0-ジオレオイルグリセロールの合成

(1) グリセリン1g(0.011mol)をピリジンに溶解し、共沸留去した。得られた残渣をピリジン30mlに溶解し、氷冷下ジメトキシトリチルクロライド4.05g(0.012mol)を加え、室温にて終夜攪拌した。反応終了後、メタノール5mlを加えて30分攪拌し、減圧下溶媒を留去した。そして、残渣に塩化メチレンを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、乾燥濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル/塩化メチレン-メタノール、0.1%ピリジン)に付し、1-0-ジメトキシトリチルグリセロール2.58g(60.2%)を得た。

(2) 得られた1-0-ジメトキシトリチルグリセロール290mg(0.735mmol)をピリジンに溶解して共沸留去し、得られた残渣をピリジン5mlに溶解し、氷冷下オレオイルクロライド669mg(2.223mmol)を加え、50℃にて6時間反応した。反応終了後、減圧下溶媒を留去し、残渣に塩化メチレンを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、乾燥濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル/n-ヘキサン-塩化メチレン)に付し、1-0-ジメトキシトリチル-2,3-0-ジオレオイルグリセロール519mg(76.5%)を得た。

¹H-NMR(60MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, m), 1.27(40H, brs.).

1.50-1.70(4H, m), 1.90-2.10(8H, m), 3.10-3.30(2H, m), 3.79(6H, s), 4.20-4.40(2H, m), 5.10-5.50(5H, m), 6.70-7.40(13H, m)

(3) 得られた1-O-ジメトキシトリチル-2,3-O-ジオレオイルグリセロール218mg(0.236mmol)を5%ギ酸-塩化メチレン溶液10mlに溶解し、10分間反応した。反応終了後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和し、有機層をさらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、乾燥濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル/n-ヘキサン-塩化メチレン-メタノール)に付し、標記化合物100mg(68.0%)を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 1.28(4H, brs.), 1.50-1.70(4H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.28-2.40(4H, m), 3.72(2H, d, J=6Hz), 4.10-4.40(2H, m), 5.00-5.12(1H, m), 5.30-5.40(4H, m)

MS(FAB) : 621 (M+H)⁺

参考例 6 1,3-O-ジオレオイルグリセロールの合成

(1) 2-O-(t-ブチルジメチルシリル)グリセロール2.75g(0.013mol)をピリジン60mlに溶解し、氷冷下オレオイルクロライド8.82g(0.028mol)を加え、50℃にて15時間反応した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣に塩化メチレンを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、乾燥濃縮して、1,3-O-ジオレオイル-2-O-(t-ブチルジメチルシリル)グリセロールを得た。

(2) 得られた1,3-O-ジオレオイル-2-O-(t-ブチルジメチルシリル)グリセロールに0.1Mテトラ-n-ブチルアンモニウムフルオライド-テトラヒドロフラン溶液266mlを加え、室温にて30分反応し、反応

終了後、減圧下溶媒を留去し、残渣に塩化メチレンを加え、水で洗浄後、乾燥濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル／酢酸エチル-*n*-ヘキサン）に付し、標記化合物3.97g(48.0%;2-O-t-ブチルジメチルシリルグリセロールより)を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 1.28(40H, brs.), 1.50-1.70(4H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.34(4H, t, J=8Hz), 4.10-4.22(5H, m), 5.30-5.40(4H, m)

MS(FAB) : 621 (M+H)⁺

参考例 7 1,3-O-ジオレオイル-2-O-(2-プロモエチル)カルバモイルグリセロールの合成

(1) 1,3-O-ジオレオイルグリセロール230mg(0.37mmol)をピリジンに溶解し、共沸留去した。得られた残渣をピリジン5mlに溶解し、N,N'-カルボニルジイミダゾール120mg(0.740mmol)を加え、室温にて3時間攪拌した後、減圧下溶媒を濃縮し、残渣を塩化メチレンに溶解し、5%リン酸二水素ナトリウム水溶液で洗浄後、乾燥濃縮した。残渣をN,N-ジメチルホルムアミド10mlに溶解し、2-アミノエタノール45mg(0.737mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣を塩化メチレンに溶解し、5%リン酸二水素ナトリウム水溶液で洗浄後、乾燥濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル／塩化メチレン-メタノール）に付し、1,3-O-ジオレオイル-2-O-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイルグリセロール204mg(79.5%)を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 1.28(40H, brs.), 1.50-1.80(4H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.34(4H, t, J=8Hz),

3.28-3.40(2H, m), 3.64-3.80(2H, m), 4.20-4.40(4H, m), 5.06-
5.20(2H, m), 5.30-5.50(4H, m)

MS(FAB) : 690 (M-OH)⁺

(2) 得られた1,3-0-ジオレオイル-2-O-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイルグリセロール160mg(0.226mmol)、四臭化炭素150mg(0.452mmol)、トリフェニルホスフィン120mg(0.458mmol)の混合物に、N,N-ジメチルホルムアミド10mLを一気に加え室温で2時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣を塩化メチレンに溶解し、水で洗浄後、乾燥濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル/酢酸エチル-n-ヘキサン)に付し、標記化合物91mg(52.2%)を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.86(6H, t, J=6Hz), 1.28(40H, brs.), 1.50-1.70(4H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.31(4H, t, J=8Hz), 3.40-3.52(2H, m), 3.52-3.70(2H, m), 4.20-4.44(4H, m), 5.06-5.20(2H, m), 5.25-5.40(4H, m)

MS(FAB) : 770 (M)⁺

実施例 1 3-O-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル-1,2-O-ジオレイルグリセロールの合成

1,2-O-ジオレイルグリセロール2.00g(3.4 mmol)のピリジン溶液25mlにN,N'-カルボニルジイミダゾール0.66g(4.1 mmol)を加え、室温で5時間攪拌した後、減圧下溶媒を濃縮し、残渣を塩化メチレンに溶解し、5%リン酸二水素ナトリウム水溶液で洗浄後、乾燥、濃縮した。残渣をN,N-ジメチルホルムアミド20mlに溶解し、N,N-ジメチルエチレンジアミン595mg(6.8 mmol)を加え、終夜攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣に水を加え、塩化メチレン抽出し、水洗、乾燥後、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル/クロロホルム-メタノール)に付し、標記本発明化合物2.18g(91%)を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=7Hz, CH₃ × 2), 1.16-1.44(44H, m, CH₂ × 22), 1.47-1.68(4H, m, OCH₂CH₂ × 2), 1.84-2.12(8H, m, CH=CHCH₂ × 4), 2.20(6H, s, N(CH₃)₂), 2.39(2H, t, J=6Hz, NCH₂), 3.18-3.31(2H, m, CONHC H₂), 3.36-3.64(7H, m, OCH₂ × 3 及び OCH), 4.03-4.26(2H, m, CH₂OCO), 5.22(1H, brs, NHCO), 5.28-5.43(4H, m, CH=CH × 2)

MS(PAB) : 707 (M+H)⁺

実施例 2 3-O-(2-メチルアミノエチル)カルバモイル-1,2-O-ジオレイルグリセロールの合成

実施例 1においてN,N-ジメチルエチレンジアミンの代わりにN-メチルエチレンジアミンを用いて、実施例 1と同様に標記本発明化合物を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 1.28(44H, brs), 1.50-1.60(4H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.43(3H, s), 2.71(2H, t, J=6Hz), 3.28(2H, q, J=6Hz), 3.40-3.70(7H, m), 4.05-4.26(2H, m), 5.14(1H, brs), 5.30-5.44(4H, m)

MS(FAB) : 693 (M+H)⁺

実施例3 3-O-(2-アミノエチル)カルバモイル-1,2-O-ジオレイルグリセロールの合成

実施例1においてN,N-ジメチルエチレンジアミンの代わりにN-トリチルエチレンジアミンを用いて、実施例1と同様にして得た化合物を5%トリクロロ酢酸／塩化メチレンにて処理した後、同様の精製法にて標記本発明化合物を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 1.28(44H, brs), 1.50-1.60(4H, m), 1.90-2.10(8H, m), 3.10-3.20(2H, m), 3.40-3.70(9H, m), 4.04-4.26(2H, m), 5.30-5.45(4H, m), 6.20(1H, brs)

MS(FAB) : 679 (M+H)⁺

実施例4 3-O-(2-ジエチルアミノエチル)カルバモイル-1,2-O-ジオレイルグリセロールの合成

N,N-ジメチルエチレンジアミンの代わりに、N,N-ジエチルエチレンジアミンを用い、実施例1と同様に標記本発明化合物を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.87(6H, t, J=6Hz), 1.01(6H, t, J=6Hz), 1.27(44H, brs), 1.46-1.62(4H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.48-2.62(6H, m), 3.18-3.30(2H, m), 3.38-3.66(7H, m), 4.04-4.24(2H, m), 5.24-5.44(5H, m)

MS(FAB) : 735 (M+H)⁺

実施例 5 3-O-(4-ジメチルアミノブチル)カルバモイル-1,2-O-ジオレイルグリセロールの合成

N,N-ジメチルエチレンジアミンの代わりに、4-ジメチルアミノブチルアミンを用い、実施例1と同様に標記本発明化合物を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 1.28(44H, brs), 1.46-1.70(8H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.39(6H, s), 2.44-2.56(2H, m), 3.10-3.24(2H, m), 3.36-3.70(7H, m), 4.00-4.24(2H, m), 5.18-5.42(5H, m)

MS(FAB) : 736 (M+H)⁺

実施例 6 3-O-(2-ジメチルアミノエチル)チオカルバモイル-1,2-O-ジオレイルグリセロールの合成

実施例1においてN,N'-カルボニルジイミダゾールの代わりにN,N'-チオカルボニルジイミダゾールを用いて、実施例1と同様に標記本発明化合物を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 1.28(44H, brs), 1.50-1.60(4H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.21(6H, d, J=4Hz), 2.36-2.54(2H, m), 3.30-3.80(9H, m), 4.40-4.70(2H, m), 5.26-5.45(4H, m)

MS(FAB) : 723 (M+H)⁺

実施例 7 3-O-(4-ジメチルアミノブタノイル)-1,2-O-ジオレイルグリセロールの合成

1,2-O-ジオレイルグリセロール120mg(0.20mmol)を塩化メチレン-N,N-ジメチルホルムアミド(1:2)6mLに溶解し、4-ジメチルアミ

ノ 酪酸・塩酸塩168mg(1mmol)を加え、更にN,N'-ジシクロヘキシリカルボジイミド(DCC)206mg(1mmol)、4-ジメチルアミノピリジン25mg(0.2mmol)を加え、室温下、終夜反応した。析出ウレアをグラスフィルターでろ去後、ろ液を減圧濃縮乾固し、塩化メチレン-飽和炭酸水素ナトリウム液で分液処理後、塩化メチレン層を硫酸ナトリウムで乾燥し、その後減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル/塩化メチレン-メタノール)に付し、標記本発明化合物123mg(87%)を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 1.20-1.40(44H, m), 1.45-1.60(4H, m), 1.70-1.90(2H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.22(6H, s), 2.30(2H, t, J=8Hz), 2.36(2H, t, J=8Hz), 3.38-3.85(7H, m), 4.04-4.30(2H, m), 5.30-5.45(4H, m)

MS(FAB) : 706 (M+H)⁺

実施例8 3-O-(N,N-ジメチルアミノアセチル)-1,2-O-ジオレイルグリセロールの合成

N,N-ジメチルグリシン572mg(5.547mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド22mlと塩化メチレン11mlの混合溶媒に懸濁し、N,N'-ジシクロヘキシリカルボジイミド(DCC)1736mg(8.414mmol)を加え、室温にて終夜攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣を1,2-O-ジオレイルグリセロール327mg(0.551mmol)のピリジン溶液12mlに溶解し、N,N'-ジシクロヘキシリカルボジイミド(DCC)80mg(0.388mmol)を加え、50℃にて終夜反応した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣を塩化メチレンに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル/酢酸エ

チル-*n*-ヘキサン) に付し、標記本発明化合物251mg(67.2%)を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 1.28(44H, brs), 1.50-1.70(4H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.36(6H, s), 3.23(2H, s), 3.40-3.70(7H, m), 4.00-4.20(2H, m), 5.20-5.40(4H, m)

MS(PAB) : 678 (M+H)⁺

実施例9 3-O-(4-ジエチルアミノブタノイル)-1,2-O-ジオレイ

ルグリセロールの合成

(1) 1,2-O-ジオレイルグリセロール300mg(0.51mmol)を無水ピリジン5mlに溶解し、4-プロモブチリクロライド188mg(1.01mmol)を氷冷下加えた。そして、室温まで昇温した後、50℃にて1時間反応した。溶媒を留去後、塩化メチレン-飽和炭酸水素ナトリウム液で分液後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル/塩化メチレン-メタノール)に付し、プロモ体159mg(42%)を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 1.27(44H, brs), 1.50-1.70(4H, m), 1.90-2.20(10H, m), 2.53(2H, t, J=8Hz), 3.40-3.70(9H, m), 4.05-4.30(2H, m), 5.25-5.45(4H, m)

(2) 上記プロモ体130mg(0.18mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド-イソプロピルアルコール-クロロホルム(1:1:1)6mlに溶解し、ジエチルアミン1ml、N,N-ジイソプロピルエチルアミン70mg(0.54mmol)を加えて、60℃にて20時間加熱反応した後、更に80℃で6時間反応した。溶媒を減圧留去後、塩化メチレン-水で分液し、塩化メチレン層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル/塩化メチレン-メタノール)に付

し、標記本発明化合物63mg(50%)を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 1.04(6H, t, J=6Hz), 1.27(44H, brs), 1.50-1.70(4H, m), 1.80(2H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.37(2H, t, J=6Hz), 2.44-2.70(6H, m), 3.40-3.70(7H, m), 4.05-4.30(2H, m), 5.30-5.45(4H, m)

MS(FAB) : 734 (M+H)⁺

実施例10 N-(2,3-ジオレイルオキシ)プロピル-4-ジメチルアミノブチルアミドの合成

2,3-ジオレイルオキシプロピルアミン100mg(0.17mmol)を無水N,N-ジメチルホルムアミド3mlに溶解し、4-ジメチルアミノ酔酸・塩酸塩71mg(0.42mmol)、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)105mg(0.51mmol)、4-ジメチルアミノピリジン4.1mg(0.034mmol)を加え、室温下、終夜反応した。反応後、実施例6と同様に後処理し、標記本発明化合物115mg(96%)を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 1.20-1.40(44H, m), 1.50-1.60(4H, m), 1.70-1.90(2H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.23(6H, s), 2.24(2H, t, J=8Hz), 2.34(2H, t, J=8Hz), 3.20-3.60(9H, m), 5.30-5.42(4H, m)

MS(FAB) : 705 (M+H)⁺

実施例11 3-O-(2-ジメチルアミノエチル)スルファモイル-1,2-O-ジオレイルグリセロールの合成

1,2-O-ジオレイルグリセロール150mg(0.25mmol)を塩化メチレン-ピリジン(2:1)4mlに溶解し、(2-ジメチルアミノエチル)スルファモイルクロライド150mg(0.75mmol)の塩化メチレン溶液1mlを

加え、室温下、2時間反応した。反応後溶媒を減圧留去し、塩化メチレン層を饱和炭酸水素ナトリウム液にて分液し、塩化メチレン層を硫酸ナトリウムで乾燥し、その後減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル／塩化メチレン—メタノール）に付し、標記本発明化合物34mg(18%)を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 1.20-1.40(44H, m), 1.45-1.65(4H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.24(6H, s), 2.48(2H, t, J=6Hz), 3.18(2H, t, J=6Hz), 3.40-3.60(6H, m), 3.60-3.75(1H, m), 4.08-4.30(2H, m), 5.30-5.40(4H, m)

MS(FAB) : 743 (M+H)⁺

実施例12 2-ジメチルアミノエチル N-(2,3-ジオレイルオキシプロピル)カルバメートの合成

2-ジメチルアミノエタノール45mg(0.5mmol)をピリジン2mlに溶解し、N,N'-カルボニルジイミダゾール97mg(0.6mmol)を加え、4時間攪拌した。この溶液に2,3-ジオレイルオキシプロピルアミン355mg(0.6mmol)を滴下し、一昼夜攪拌した。反応終了後溶媒を留去し、残渣を塩化メチレンに溶かし、饱和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル／塩化メチレン—メタノール）により精製し、標記本発明化合物 383mg(100%)を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.87(6H, t, J=6Hz, CH₃ × 2), 1.12-1.44(44H, m, CH₂ × 22), 1.46-1.64(4H, m, OCH₂CH₂ × 2), 1.88-2.12(8H, m, CH=CHCH₂ × 4), 2.37(6H, s, N(CH₃)₂), 2.54(2H, t, J=6Hz, NC H₂), 3.32-3.64(9H, m, OCH₂ × 3, OCH and NHCH₂) .

4.16(2H, t, J=6Hz, COOCH₂), 5.17(1H, brs, NHCO), 5.26-5.46(4H, m, CH=CH × 2)

MS(FAB) : 707 (M+H)⁺

実施例13 2-O-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル-1,3-O-ジオレイルグリセロールの合成

1,3-O-ジオレイルグリセロール150mg(0.253 mmol)のピリジン溶液2mlにN,N'-カルボニルジイミダゾール82mg(0.51mmol)を加え、室温で5時間攪拌した後、減圧下溶媒を濃縮し、残渣を塩化メチレンに溶解し、5%リン酸二水素ナトリウム水溶液で洗浄後、乾燥、濃縮した。残渣をN,N-ジメチルホルムアミド1.6mlに溶解し、N,N-ジメチルエチレンジアミン45mg(0.51mmol)を加え、終夜攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣に水を加え、塩化メチレン抽出し、水洗、乾燥後、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル/クロロホルム-メタノール)に付し、標記本発明化合物179mg(100%)を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 1.28(4H, brs), 1.50-1.65(4H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.20(6H, s), 2.39(2H, t, J=6Hz), 3.20-3.30(2H, m), 3.34-3.55(4H, m), 3.55-3.70(4H, d, J=4Hz), 4.99(1H, t, J=4Hz), 5.25-5.46(5H, m)

MS(FAB) : 707 (M+H)⁺

実施例14 2-ジメチルアミノエチル N-(1,3-ジオレイルオキシプロパン-2-イル)カルバメートの合成

1,3-ジオレイルオキシ-2-プロピルアミンを用いて、実施例12と同様にして標記本発明化合物を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 1.28(4H, brs), 1.50-1.60(4H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.28(6H, s), 2.54(2H, t, J=6Hz), 3.40-3.55(8H, m), 3.80-3.90(1H, m), 4.15(2H, t, J=6Hz), 5.10-5.20(1H, m), 5.20-5.45(4H, m)

MS(FAB) : 707(M+H)⁺

実施例15 3-O-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル-1,2-O-ジオレオイルグリセロールの合成

1,2-O-ジオレオイルグリセロールを用い、実施例1と同様にして
標記本発明化合物を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 1.28(4H, brs), 1.50-1.70(4H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.22(6H, s), 2.24-2.40(4H, m), 2.41(2H, t, J=6Hz), 3.20-3.30(2H, m), 4.10-4.15(4H, m), 5.20-5.30(2H, m), 5.30-5.45(4H, m)

MS(FAB) : 735 (M+H)⁺

実施例16 2-O-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル-1,3-O-ジオレオイルグリセロールの合成

1,3-O-ジオレオイルグリセロールを用い、実施例13と同様にして
標記本発明化合物を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 1.26(4H, brs), 1.50-1.70(4H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.22(6H, s), 2.32(4H, t, J=8Hz), 2.42(2H, t, J=6Hz), 3.20-3.30(2H, m), 4.12-4.25(4H, m), 5.15(1H, t, J=6Hz), 5.20-5.45(5H, m)

MS(FAB) : 735 (M+H)⁺

実施例17 2-ジメチルアミノエチル N-(2,3-ジオレオイルオキシブ

ロビル) カルバメートの合成

2-ジメチルアミノエタノール500mg(5.61mmol)を無水ピリジン30mlに溶解し、N,N'-カルボニルジイミダゾールを1.91g(11.8mmol)を加えて、室温にて5時間反応した。反応終了後、反応液に3-アミノ-1,2-プロパンジオールを1.97mg(2.16mmol)加え、室温にて終夜反応した。そしてピリジンを減圧留去し、粗生成物のカルバメート化合物を再度無水ピリジンに溶解後、氷冷下、オレオイルクロライド5.22g(17.4mmol)を加えた後、50℃で14時間反応した。次いでピリジンを減圧留去後、残渣を塩化メチレンに溶かし、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸ナトリウムで塩化メチレン層を乾燥後、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル/塩化メチレン-メタノール)に付し、標記本発明化合物250mg(16%)を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 1.25(40H, brs), 1.50-1.70(4H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.28(6H, s), 2.30(4H, t, J=8Hz), 2.57(2H, t, J=6Hz), 3.30-3.50(2H, m), 4.06-4.30(4H, m), 5.04-5.15(2H, m), 5.25-5.40(4H, m)

MS(FAB) : 735 (M+H)⁺

実施例18 2-ジメチルアミノエチル N-(1,3-ジオレオイルオキシプロパン-2-イル) カルバメートの合成

実施例17において3-アミノ-1,2-プロパンジオールの代わりに、2-アミノ-1,3-プロパンジオールを用い、実施例17と同様にして標記本発明化合物372mg(2.2mmol)を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.87(6H, t, J=7Hz), 1.20-1.40(

4.0H, m), 1.50-1.70(4H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.30(6H, s),
 2.32(4H, t, J=8Hz), 2.59(2H, t, J=6Hz), 4.00-4.25(7H, m), 5.10-
 5.20(1H, m), 5.30-5.45(4H, m)

MS(FAB) : 735 (M+H)⁺

実施例19 2-O-(2-ピペリジノエチル)カルバモイル-1,3-O-ジオ
レオイルグリセロールの合成

1,3-O-ジオレオイルグリセロール、1-(2-アミノエチル)ピペリ
ジンを用い、実施例13と同様にして標記本発明化合物を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 1.28(40H,
brs), 1.44-1.54(2H, m), 1.54-1.76(8H, m), 1.90-2.10(8H, m),
 2.32(4H, t, J=8Hz), 2.39-2.56(6H, m), 3.20-3.40(2H, m), 4.12-
 4.40(4H, m), 5.08-5.24(1H, m), 5.24-5.52(5H, m)

MS(FAB) : 773 (M+H)⁺

実施例20 2-O-(2-ジエチルアミノエチル)カルバモイル-1,3-O-
ジオレオイルグリセロールの合成

1,3-O-ジオレオイルグリセロール、N,N-ジエチルエチレンジアミ
ンを用い、実施例13と同様にして標記本発明化合物を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 1.02(6H, t,
6Hz), 1.28(40H, brs), 1.50-1.70(4H, m), 1.90-2.10(8H, m),
 2.32(4H, t, J=8Hz), 2.44-2.66(6H, m), 3.16-3.32(2H, m), 4.22-
 4.38(4H, m), 5.08-5.22(1H, m), 5.26-5.52(5H, m)

MS(FAB) : 763 (M+H)⁺

実施例21 2-O-(2-ジイソプロピルアミノエチル)カルバモイル-1
,3-O-ジオレオイルグリセロールの合成

1, 3-0-ジオレオイルグリセロール、N, N-ジイソプロピルエチレンジアミンを用い、実施例13と同様にして標記本発明化合物を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 1.00(12H, t, 6Hz), 1.27(40H, brs), 1.50-1.70(4H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.30(4H, t, J=8Hz), 2.48-2.64(2H, m), 2.88-3.20(4H, m), 4.10-4.32(4H, m), 5.06-5.28(2H, m), 5.30-5.42(4H, m)

MS(FAB) : 791 (M+H)⁺

実施例22 2-0-(2-ピロリジノエチル)カルバモイル-1, 3-0-ジオレオイルグリセロールの合成

1, 3-0-ジオレオイルグリセロール、1-(2-アミノエチル)ピロリジンを用い、実施例13と同様にして標記本発明化合物を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 1.27(40H, brs), 1.50-1.70(4H, m), 1.74-1.88(4H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.30(4H, t, J=8Hz), 2.44-2.70(6H, m), 3.20-3.40(2H, m), 4.20-4.42(4H, m), 5.08-5.22(1H, m), 5.24-5.46(5H, m)

MS(FAB) : 761 (M+H)⁺

実施例23 2-0-(2-モルホリノエチル)カルバモイル-1, 3-0-ジオレオイルグリセロールの合成

1, 3-0-ジオレオイルグリセロール、4-(2-アミノエチル)モルホリンを用い、実施例13と同様にして標記本発明化合物を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 1.27(40H, brs), 1.50-1.70(4H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.31(4H, t, J=8Hz), 2.40-2.54(6H, m), 3.20-3.40(2H, m), 3.70(4H, t, J=6Hz), 4.12-4.38(4H, m), 5.08-5.20(2H, m), 5.20-5.46(4H, m)

MS(FAB) : 777 (M+H)⁺

実施例24 2-O-(3-ジエチルアミノプロピル)カルバモイル-1,3-O

-ジオレオイルグリセロールの合成

1,3-O-ジオレオイルグリセロール、3-ジエチルアミノプロピルアミンを用い、実施例13と同様にして標記本発明化合物を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 1.03(6H, t, 6Hz), 1.28(40H, brs), 1.50-1.70(4H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.30(4H, t, J=8Hz), 2.46-2.58(6H, m), 3.20-3.32(2H, m), 4.10-4.34(4H, m), 5.10-5.20(1H, m), 5.30-5.42(4H, m), 6.18-6.30(1H, brs)

MS(FAB) : 777 (M+H)⁺

実施例25 2-O-[2-(N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル]カルバモイル-1,3-O-ジオレオイルグリセロールの合成

1,3-O-ジオレオイル-2-O-(2-ブロモエチル)カルバモイルグリセロール173mg(0.224mmol)をクロロホルム10mlに溶解し、2-(メチルアミノ)エタノール543mg(7.228mmol)とジイソプロピルエチルアミン27mg(0.209mmol)を加え、80℃にて終夜還流した。反応終了後、反応液を5%リン酸二水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル/塩化メチレン-メタノール)に付し、標記本発明化合物128mg(74.3%)を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.86(6H, t, J=6Hz), 1.27(40H, brs), 1.50-1.70(4H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.26-2.38(7H, m), 2.50-2.70(4H, m), 3.20-3.40(2H, m), 3.61(4H, t, J=6Hz), 4.20-4.44(4H, m), 5.06-5.20(2H, m), 5.30-5.45(4H, m)

MS(FAB) : 765 (M+H)⁺

実施例26 2-O-[2-(N-エチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル]カルバモイル-1,3-O-ジオレオイルグリセロールの合成
2-(エチルアミノ)エタノールを用い、実施例25と同様にして標記本発明化合物を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 1.03(3H, t, 6Hz), 1.28(40H, brs), 1.50-1.70(4H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.32(4H, t, J=8Hz), 2.54-2.68(6H, m), 3.20-3.30(2H, m), 3.56(2H, t, J=6Hz), 4.12-4.34(4H, m), 5.06-5.20(2H, m), 5.30-5.44(4H, m)

MS(FAB) : 779 (M+H)⁺

実施例27 2-O-[2-(N,N-ジ-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル]カルバモイル-1,3-O-ジオレオイルグリセロールの合成
ジエタノールアミンを用い、実施例25と同様にして標記本発明化合物を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 1.28(40H, brs), 1.50-1.70(4H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.32(4H, t, J=8Hz), 2.60-2.70(6H, m), 3.20-3.30(2H, m), 3.60(4H, t, J=6Hz), 4.12-4.40(4H, m), 5.08-5.20(1H, m), 5.30-5.42(4H, m), 5.60-5.70(1H, brs)

MS(FAB) : 795 (M+H)⁺

実施例28 2-O-[2-(N-メチル-N-n-ブチルアミノ)エチル]カルバモイル-1,3-O-ジオレオイルグリセロールの合成
N-メチルブチルアミンを用い、実施例25と同様にして標記本発明化合物を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.82-0.96(9H, m), 1.10-1.50(42H, m), 1.50-1.75(6H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.19(3H, s), 2.26-2.40(6H, m), 2.46(2H, m), 3.20-3.30(2H, m), 4.10-4.30(4H, m), 5.08-5.20(1H, m), 5.25-5.40(4H, m)

MS(FAB) : 777 (M+H)⁺

実施例29 2-O-[2-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジノ)エチル]カルバモイル-1,3-O-ジオレオイルグリセロールの合成
1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジンを用い、実施例25と同様にして標記本発明化合物を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(3H, t, J=6Hz), 1.28(40H, brs), 1.50-1.70(4H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.32(4H, t, J=8Hz), 2.40-2.60(12H, m), 3.18-3.32(2H, m), 3.62(2H, t, J=6Hz), 4.12-4.32(4H, m), 5.08-5.24(2H, m), 5.30-5.40(4H, m)

MS(FAB) : 820 (M+H)⁺

実施例30 2-O-[2-(N,N,N',N'-テトラメチルグアニジノ)エチル]カルバモイル-1,3-O-ジオレオイルグリセロールの合成
N,N,N',N'-テトラメチルグアニジンを用い、実施例25と同様にして標記本発明化合物を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(3H, t, J=6Hz), 1.27(40H, brs), 1.50-1.70(4H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.30(4H, t, J=8Hz), 2.96(3H, s), 3.10(3H, s), 3.35-3.40(2H, m), 3.60-3.70(2H, m), 4.04-4.34(4H, m), 4.98-5.08(1H, m), 5.30-5.40(4H, m), 6.30-6.40(1H, m)

MS(FAB) : 805 (M+H)⁺

実施例31 2-O-[2-(N-(2-ジエチルアミノ)エチル-N-メチルアミノ)エチル]カルバモイル-1,3-O-ジオレオイルグリセロールの合成

N,N-ジエチル-N'-メチルエチレンジアミンを用い、実施例25と同様にして標記本発明化合物を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 1.04(6H, t, J=6Hz), 1.26(40H, brs), 1.50-1.70(4H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.26-2.36(7H, m), 2.44-2.64(10H, m), 3.15-3.25(2H, m), 4.16-4.26(4H, m), 5.08-5.18(1H, m), 5.30-5.40(4H, m), 6.46-6.60(1H, brs)

MS(FAB) : 820 (M+H)⁺

実施例32 2-O-[2-(4-エチルピペラジノ)エチル]カルバモイル-1,3-O-ジオレオイルグリセロールの合成

1-エチルピペラジンを用い、実施例25と同様にして標記本発明化合物を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 1.10(3H, t, J=6Hz), 1.26(40H, brs), 1.50-1.70(4H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.32(4H, t, J=8Hz), 2.38-2.60(12H, m), 3.22-3.34(2H, m), 4.12-4.34(4H, m), 5.10-5.30(2H, m), 5.30-5.42(4H, m)

MS(FAB) : 802 (M+H)⁺

実施例33 2-O-[2-(N-エチル-N-メチルアミノ)エチル]カルバモイル-1,3-O-ジオレオイルグリセロールの合成

1,3-O-ジオレオイル-2-O-(2-ブロモエチル)カルバモイルグリセロール131mg(0.170mmol)をクロロホルム3mlに溶解し、N-エチルメチルアミン470mg(7.951mmol)を加え、80℃にて終夜封管反応した。

反応終了後、反応液を5%リン酸二水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル／塩化メチレン—メタノール）に付し、標記本発明化合物104mg(81.5%)を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 1.04(3H, t, 6Hz), 1.26(40H, brs), 1.50-1.70(4H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.20(3H, s), 2.32(4H, t, J=8Hz), 2.38-2.52(4H, m), 3.20-3.30(2H, m), 4.12-4.32(4H, m), 5.10-5.20(1H, m), 5.25-5.42(5H, m)

MS(FAB) : 749 (M+H)⁺

実施例34 2-O-(2-ジエチルアミノエチル)カルバモイル-1,3-O-ジパルミトイグルセロールの合成

1,3-O-ジパルミトイグルセロール、N,N-ジエチルエチレンジアミンを用い、実施例13と同様にして標記本発明化合物を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.87(6H, t, J=6Hz), 1.00(6H, t, J=6Hz), 1.25(48H, brs), 1.50-1.70(4H, m), 2.30(4H, t, J=8Hz), 2.46-2.60(6H, m), 3.10-3.30(2H, m), 4.12-4.32(4H, m), 5.10-5.20(1H, m), 5.20-5.35(1H, m)

MS(FAB) : 711 (M+H)⁺

実施例35 2-ジエチルアミノエチル N-(1,3-ジオレオイルオキシブロパン-2-イル)カルバメートの合成

2-ジエチルアミノエタノール470mg(4mmol)を塩化メチレンに溶解し、ビリジン633mg(8mmol)を加えた後、氷冷下、フェニルクロロホルメート690mg(4.4mmol)を加えて、室温にて2時間反応した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、酢酸エチル—1%炭酸水素ナトリウム液

で分液し、酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して粗カーボネート体705mg(74%)を得た。この粗カーボネート体を無水ピリジンに溶解し、2-アミノ-1,3-プロパンジオール134mg(1.47mmol)を加えて、80℃にて終夜反応した。更にオレオイルクロライド973mg(3.2mmol)を加えて、室温にて24時間反応した。反応終了後、溶媒を減圧濃縮し、塩化メチレン-飽和炭酸水素ナトリウム液で分液し、硫酸ナトリウムで乾燥した。そして溶媒を減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル/塩化メチレン-メタノール)に付し、標記本発明化合物250mg(22%)を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.87(6H, t, J=6Hz), 1.04(6H, t, 6Hz), 1.28(40H, brs), 1.50-1.70(4H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.30(4H, t, J=8Hz), 2.50-2.70(6H, m), 4.00-4.30(7H, m), 5.05-5.20(1H, m), 5.25-5.45(4H, m)

MS(FAB) : 763 (M+H)⁺

実施例36 2-O-(3-ジェチルアミノプロピオニル)-1,3-O-ジオレオイルグリセロールの合成

1,3-ジオレオイルグリセロール172mg(0.277mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド3mlと塩化メチレン6mlの混合溶媒に溶解し、N,N-ジエチル-β-アラニン(塩酸塩)101mg(0.556mmol)とN,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド114mg(0.553mmol)と4-ジメチルアミノピリジン7mg(0.057mmol)を加え、室温にて終夜攪拌した。反応終了後、反応液をろ過し、ろ液を減圧下、濃縮した後、残渣に塩化メチレンを加え水で洗浄した。洗浄物を乾燥濃縮後、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル/塩化メチレン-メタノール)に付し、標記本発

明化合物129mg(62%)を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 1.20-1.40(46H, m), 1.50-1.70(4H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.32(4H, t, J=8Hz), 2.76-2.84(6H, m), 3.04-3.14(2H, m), 4.08-4.42(4H, m), 5.18-5.30(1H, m), 5.30-5.44(4H, m)

MS(FAB) : 748 (M+H)⁺

実施例37 O-(2-ジメチルアミノエチル), O'-(1,3-ジオレオイルオキシプロピル)メチルホスホネートの合成

1,3-ジオレオイルグリセロール310mg(0.50mmol)をピリジン共沸乾燥後、0.11Mメチル-ビス-O,O-(1-ベンゾトリアゾリル)ホスホネートのジオキサン溶液9.1ml(1mmol)を加え、室温にて3時間反応した。反応終了後、反応液に2-ジメチルアミノエタノール446mg(5mmol)及び1-メチルイミダゾール411mg(5mmol)を加え、更に室温にて終夜反応した。そして、塩化メチレン-5%リン酸二水素ナトリウム液で分液後、塩化メチレン層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル/塩化メチレン-メタノール)に付し、標記本発明化合物272mg(59%)を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.86(6H, t, J=6Hz), 1.25(40H, brs), 1.54(3H, d, J=20Hz), 1.50-1.70(4H, m), 2.32(4H, t, J=8Hz), 2.35(6H, s), 2.68(2H, t, J=6Hz), 4.05-4.25(4H, m), 4.25-4.35(2H, m), 4.70-4.90(1H, m), 5.25-5.40(4H, m)

MS(FAB) : 770 (M+H)⁺

実施例38 O-(2-アミノエチル)-O'-(1,3-ジオレオイルオキシプロピル)メチルホスホネートの合成

2-ジメチルアミノエタノールの代わりにt-ブチル N-(2-ヒドロキシエチル)カルバメートを用い、実施例37と同様にして得た化合物をトリフルオロ酢酸／塩化メチレン(1:2)で処理することにより標記本発明化合物を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.88(6H, t, J=6Hz), 2.25(40H, brs), 1.50-1.90(7H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.34(4H, t, J=8Hz), 3.30-3.40(2H, s), 4.10-4.50(6H, m), 4.75-4.90(1H, m), 5.30-5.40(4H, m) MS(FAB) : 742 (M+H)⁺

実施例39 D-(2-ジエチルアミノエチル)-D'-(1,3-ジオレオイルオキシプロピル)メチルホスホネートの合成

2-ジエチルアミノエタノールを用い、実施例37と同様にして標記本発明化合物166mg(70.7%)を得た。

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ : 0.87(6H, t, J=6Hz), 1.01(6H, t, J=6Hz), 1.26(40H, brs), 1.48-1.70(7H, m), 1.90-2.10(8H, m), 2.32(4H, t, J=8Hz), 2.57(4H, q, J=6Hz), 2.80(2H, t, J=6Hz), 3.90-4.40(6H, m), 4.70-4.90(1H, m), 5.30-5.42(4H, m) MS(FAB) : 798 (M+H)⁺

実施例40

実施例4に係る本発明化合物5mg及び卵黄ホスファチジルエタノールアミン5mgをバイアル中で200μlのクロロホルムに溶解し、これに窒素ガスを吹きつけてクロロホルムを除去し、バイアルの壁面に薄膜を形成させた。これを更に減圧下で一晩放置した後、無菌蒸留水2mlを加えてボルテックスミキサーで攪拌し薄膜を剥がした。バイアル内を窒素ガスで置換してから密封し、4℃で3時間放置し

た後、バス型ソニケーターを用いて、10分間超音波処理を行い本発明デバイスを調製した。

実施例41

実施例7に係る本発明化合物について、実施例40と同様に本発明デバイスを調製した。

実施例42

実施例20に係る本発明化合物について、実施例40と同様に本発明デバイスを調製した。

実施例43

卵黄ホスファチジルエタノールアミンの代わりに卵黄ホスファチジルコリンを用い、実施例40と同様にして本発明デバイスを調製した。

実施例44

実施例7に係る本発明化合物について、実施例43と同様にして本発明デバイスを調製した。

実施例45

実施例20に係る本発明化合物について、実施例43と同様にして本発明デバイスを調製した。

実施例46 注射用組成物

実施例40に係る本発明デバイス60μlに生理食塩水0.9mlを加え、これに生理食塩水に溶解させたミスマッチド二本鎖RNA〔ポリイノシン酸と、シチジル酸20個に対して4-チオウリジル酸1個がシチジル酸と置き換えられたシチジル酸コポリマーとの二重鎖RNAであり、全体の分子サイズ分布が塩基数にして50～10,000程度に制御

された薬物（以下、「本試験薬」という）】 $100\mu\text{g}/\text{ml}$ の溶液を
0.1ml加え、攪拌して注射用組成物を調製した。

実施例47 注射用組成物

実施例41～45に係る本発明デバイスについても、実施例46と同様
にして注射用組成物を調製した。

実施例48 注射用組成物

生理食塩水の代わりに10mMリン酸バッファーを用い、実施例46と
同様にして注射用組成物を調製した。

試験例1 溶血作用

等張液で洗浄したラットの赤血球懸濁液 0.9mlに本発明化合物の
水懸濁液 0.1mlを加え、37℃で45分間振盪しながらインキュベート
した。これを3000rpmで2分間遠心した後、上清を540nmの波長で
吸光度を測定した。0.1mlの等張液を加えた場合の吸光度を0%（
溶血なし）とし、0.1%トリトンX-100を0.1ml加えた場合の吸光度
を100%（完全溶血）として、本発明デバイスによる溶血の度合いを
算出した。この結果を表1に示す。なお、赤血球懸濁液は、これを
完全溶血させたときの540nmにおける吸光度の値が1.2になるよう
に調製した。

表 1

脂質濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	DOTMA	実施例 1 実施例 12 実施例 13		
		4.9	4.7	4.4
0.3				
1	8.4	5.8	5.3	6
3	28.3	7	6.2	8
10	58.8	13.7	12.6	14.6
30	89.5	35	31.6	31.5
*H(30%)	3	25	30	30

脂質濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	DOTMA	実施例 15 実施例 16	
		7	5.1
0.3			
1	10.6	7.3	
3	16.6	10.4	
10	21.6	16.8	
30	87.2	32.8	
*H(30%)	13	30	溶血率 (%)

*H(30%) は、30%の赤血球を溶血させる脂質濃度である。

表 1 から明らかなように、本発明デバイスは、市販の脂質デバイスに比べ赤血球を30%溶血させる作用がおよそ1/10である。従って、本発明デバイスは、毒性の極めて低いデバイスであることが示唆された。

試験例 2 HeLaS3細胞に対する増殖抑制作用 (in vitro)

HeLaS3細胞を 10^4 細胞／ウエル (96穴プレート) の密度でまき ($90 \mu\text{l}$)、翌日各ウエルに種々の濃度の本試験薬を含有する脂質濃度 $30 \mu\text{g}/\text{ml}$ のリポフェクチン (登録商標) 又は脂質濃度 $30 \mu\text{g}/\text{ml}$ の本発明デバイスを $10 \mu\text{l}$ 添加した。添加後72時間培養し続けた後、 $5 \text{ mg}/\text{ml}$ のMTT (3-(4, 5-Dimethylthiazol-2-yl)-2, 5-Diphenyl

Tetrazolium Bromide) 溶液を各ウエルに $10\mu\text{l}$ 加え、更に 2 ~ 4 時間後にイソプロパノール / 0.04N 塩酸混合液を添加して反応を停止させた。各ウエルを懸濁した後、プレートリーダー（コロナ社製）で 540nm の吸光度を測定して、HeLaS3 細胞の増殖抑制率 (%) を算出した。算出は次の式によった。なお、リボフェクチンや本発明デバイスを含まない本試験薬単独の細胞増殖抑制率をコントロールとした。

$$\% \text{ 阻害} = \left(1 - \frac{\text{検体を添加した場合の細胞数}}{\text{生理食塩水を添加した場合の細胞数}} \right) \times 100$$

結果を表 2 に示す。

表 2

	コントロール	リボフェクチン	実施例 1 + BPB	実施例 2 + BPB
本試験薬 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)				
0	0	0	8	0
0.001	0	-	-	-
0.01	0	25	59	21
0.1	0	76	85	92
1	0	100	95	96
10	0	100	92	94
IC ₅₀		0.03	0.01	0.03

+ 実施例 4 + BPB	+ BLC	+ 実施例 7 + BPB	+ BLC	実施例 9 + BPB
3	0	1	6	7
22	0	28	8	58
85	63	85	50	93
100	92	100	91	100
93	96	69	99	95
-	-	-	-	-
0.003	0.006	0.002	0.01	0.001

実施例 9 + BLC	実施例 12 + BPB	実施例 13 + BPB	実施例 15 + BPB	実施例 16 + BPB
0 44 44 74 77 -	0 - 64 94 95 98	0 - 51 88 98 100	0 - 75 86 83 80	0 - 80 93 100 100
0.03	0.006	0.01	0.005	0.004

実施例 18 + BPB	実施例 19 + BLC	実施例 20 + BPB	実施例 20 + BLC
6 34 97 100 100 -	3 14 39 59 59 -	0 68 100 100 100 -	0 50 95 100 100 -
0.04	0.08	0.0006	0.001
0.004			

実施例 24 + BPB	実施例 26 + BPB	実施例 28 + BPB	実施例 33 + BPB
0 6 70 100 77 -	0 59 94 100 100 -	3 28 66 76 85 -	0 0 23 80 80 -
0.005	0.001	0.004	0.03
0.001			

実施例33 + BLC	実施例34 + BPB
0	0
20	25
92	95
100	100
100	100
-	-
0.004	0.003

表中の値は%阻害で表した。

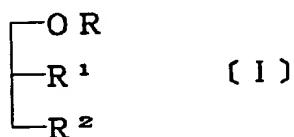
BPB;卵黄ホスファチジルエタールアミン
BLC;卵黄ホスファチジルコリン

表2から明らかなように、本発明デバイスを用いた場合の増殖抑制作用は、既存の脂質デバイスであるリポフェクチン（登録商標）を用いた場合と同等か又は3～20倍高いものであった。

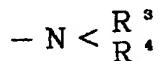
また、3 β [N-(N', N'-dimethylaminoethane)-carbamoyl]-cholesterol(DC-chol)と卵黄ホスファチジルエタノールアミン(1:1)から構成される脂質デバイスを文献〔Biochemical and Biophysical Research Communication, 280-285, Vol. 179, No. 1(1991)〕に準じ調製し、これと本発明デバイス（実施例40, 43）との上記HeLa S3細胞に対する増殖抑制作用を調べたところ、本試験薬 0.1 μg/ml、脂質濃度30 μg/mlを適用した場合、本発明デバイスはDC-cholの脂質デバイスよりも約6倍高い細胞増殖抑制作用を示した。

請求の範囲

1. 次の一般式 [I] で表される化合物。

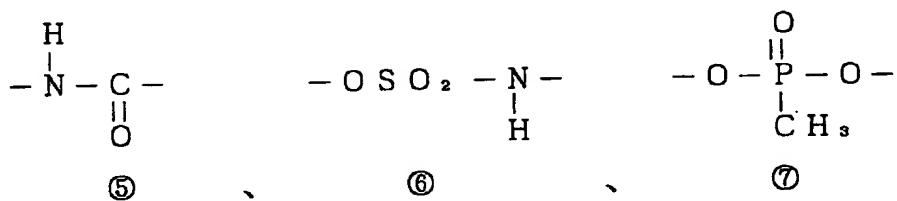
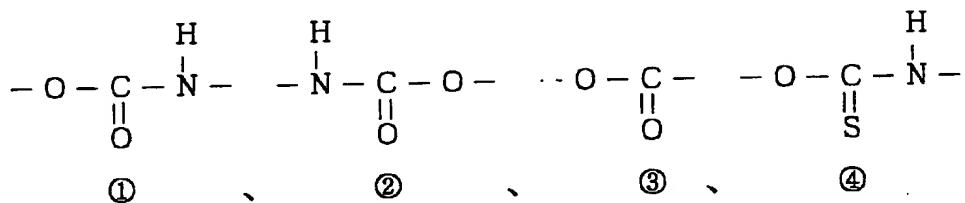


式中、 R^1 、 R^2 は、異なって、 O Y 、又は、 $-\text{A}-\text{(CH}_2)_n-\text{E}$ を表す。 n は 0 ~ 4 の整数を表す。 E は、ピロリジノ、ピペリジノ、置換若しくは無置換のピペラジノ、モルホリノ、又は置換若しくは無置換のグアニジノ、



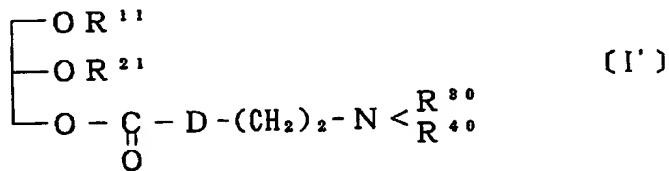
(R^3 、 R^4 は、同一若しくは異なって、水素、炭素数 1 ~ 4 の低級アルキル、炭素数 1 ~ 4 のヒドロキシ低級アルキル、又はモノ若しくはジ低級アルキルアミノアルキル(炭素数 2 ~ 8)を表す。) を表す。

A は、下記の①、②、③、④、⑤、⑥又は⑦を表す。



R、Yは、同一又は異なって、炭素数10～30の飽和若しくは不飽和の脂肪族炭化水素基、又は炭素数10～30の飽和若しくは不飽和の脂肪酸残基を表す。

2. 次の一般式 [I'] で表される化合物。



式中、R¹¹、R²¹は、同一又は異なって、オレイル又はオレオイルを表す。Dは-CH₂- 又は-NH-を表す。R³⁰、R⁴⁰は、同一又は異なって、メチル又はエチルを表す。

3. 3-O-(4-ジメチルアミノブタノイル)-1,2-O-ジオレイルグリセロール、3-O-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル-1,2-O-ジオレイルグリセロール、3-O-(2-ジエチルアミノエチル)カル

バモイル-1,2-0- ジオレイルグリセロール、及び2-0-(2- ジエチルアミノエチル) カルバモイル-1,3-0- ジオレオイルグリセロールからなる群より選択される請求項1記載の化合物。

4. 一般式 [I] で表される化合物とリン脂質とを必須構成成分とすることを特徴とする DDS 用デバイス。

5. 一般式 [I'] で表される化合物とリン脂質とを必須構成成分とすることを特徴とする DDS 用デバイス。

6. 3-0-(4- ジメチルアミノブタノイル) -1,2-0- ジオレイルグリセロール、3-0-(2- ジメチルアミノエチル) カルバモイル-1,2-0- ジオレイルグリセロール、3-0-(2- ジエチルアミノエチル) カルバモイル-1,2-0- ジオレイルグリセロール、及び2-0-(2- ジエチルアミノエチル) カルバモイル-1,3-0- ジオレオイルグリセロールからなる群より選択される化合物とリン脂質とを必須構成成分とすることを特徴とする DDS 用デバイス。

7. リン脂質が、ホスファチジルエタノールアミン又はホスファチジルコリンである請求項4記載の DDS 用デバイス。

8. リン脂質が、ホスファチジルエタノールアミン又はホスファチジルコリンである請求項5記載の DDS 用デバイス。

9. リン脂質が、ホスファチジルエタノールアミン又はホスファチジルコリンである請求項6記載の DDS 用デバイス。

10. 請求項4乃至9記載の DDS 用デバイスと生理活性を有する物質とを含有することを特徴とする医薬組成物。

11. 生理活性を有する物質が二本鎖 RNA である請求項10記載の医薬組成物。

12. 生理活性を有する物質がポリイノシン酸と、シチジル酸20個に対して4-チオウリジル酸1個がシチジル酸と置き換えられたシチジル酸コポリマーとの二本鎖RNAであり、全体の分子サイズ分布が塩基数にして50～10,000程度に制御された薬物である請求項10記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/00237

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 Int. C1⁵ C07C229/06, C07C237/08, C07C271/16, C07C279/04,
 C07C307/02, C07D207/08, C07D211/08, C07D241/04,
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. C1⁵ C07C229/06, C07C237/08, C07C271/16, C07C279/04,
 C07C307/02, C07D207/08, C07D211/08, C07D241/04,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE (Note: After structure retrieve by Reg. File, retrieve
 CA File, CAOLD FILE)**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	EP, A2, 451763 (Fuji Photo Film Co., Ltd.), April 8, 1991 (08. 04. 91), Claim, compounds (4) to (6), (8) to (9), page 6 & JP, A, 4-18061 & US, A, 5252706	1 2-3
A	JP, A, 60-104066 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), June 8, 1985 (08. 06. 85), Claim, lines 7 to 15, lower left column, page 8, line 14, lower right column, page 8 to line 4, upper right column, page 9, line 10, lower right column, page 9 to upper left column, page 10 & EP, A, 146258	1-3
A	US, A, 4851232 (Alza Corporation), June 25, 1987 (25. 06. 87), Claim, (Family: none)	4-12
A	WO, A, 85-2118 (University of Minnesota), November 13, 1984 (13. 11. 84), Claim & EP, A, 164397 & JP, A, 61-500439 & DE, A, 3482657	4-12

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

• Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

May 26, 1994 (26. 05. 94)

Date of mailing of the international search report

June 14, 1994 (14. 06. 94)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP94/00237

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP, A, 313992 (Alza Corporation), May 3, 1989 (03. 05. 89), Claim & JP, A, 1-149716 & US, A, 4853229 & US, A, 4961932 & US, A, 5030454	4-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP94/00237

A(Continuation). CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D265/30, C07F9/40

B(Continuation). FIELDS SEARCHED

C07D265/30, C07F9/40

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP 94 / 00237

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. CL^a C07C229/06, C07C237/08, C07C271/16,
C07C279/04, C07C307/02, C07D207/08, C07D211/08.

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. CL^a C07C229/06, C07C237/08, C07C271/16,
C07C279/04, C07C307/02, C07D207/08, C07D211/08.

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE (注釈: Reg File にて構造検索後, CA File,
CAOLD File にて検索)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	EP, A2, 451763 (富士写真フィルム株式会社), 8. 4月. 1991 (08. 04. 91). 特許請求の範囲. 第6頁化合物(1), (4)~(6), (8)~(9) & JP, A, 4-18061&US, A, 5252706	1 2-3
A	JP, A, 60-104066 (小野薬品工業株式会社), 8. 6月. 1985 (08. 06. 85). 特許請求の範囲. 第8頁左下欄7行-15行. 同頁右下欄 14行-第9頁左上欄4行. 同頁右下欄10行-第10頁	1-3

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
(理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日
の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため
に引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規
性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文
獻との、当事者にとって自明である組合せによって進歩性
がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日
26. 05. 94

国際調査報告の発送日

14.06.94

名称及びあて先
日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

佐々木秀次

4 H 8 9 3 0

電話番号 03-3581-1101 内線 3445

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP 94 / 00237

C(続き) 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	左上欄&EP, A, 146258 US, A, 4851232 (Alza Corporation), 25. 6月. 1987 (25. 06. 87), 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	4-12
A	WO, A, 85-2118 (University of Minnesota), 13. 11月. 1984 (13. 11. 84), 特許請求の範囲&EP, A, 164397 &JP, A, 61-500439&DE, A, 3482657	4-12
A	EP, A, 313992 (Alza Corporation), 3. 5月. 1989 (03. 05. 89), 特許請求の範囲&JP, A, 1-149716 &US, A, 4853229&US, A, 4961932 &US, A, 5030454	4-12

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

C07D241/04, C07D265/30, C07F9/40

B. 調査を行った分野

C07D241/04, C07D265/30, C07F9/40